

PRÜFUNG EINIGER ANAESTHETIKA
IN IHRER WIRKUNG
AUF DIE HIRNFUNKTION

28

Peter Schmied

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551911_0058

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr.ned. Fritz Holle

PRÜFUNG EINIGER
ANAESTHETIKA
IN IHRER WIRKUNG
AUF DIE
HIRNFUNKTION

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Peter Schmied

aus
Arzberg

München 1975



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München:

Berichterstatter : Prof. Dr.med. A. Doenicke

Mitberichterstatter: Prof. Dr.med. F. Holle

Dekan: Prof. Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Januar 1975

meinen Eltern gewidmet

Gliederung:

- A Einleitung
- B Ergebnisse
 - I Schlafstiefen, EEG-Besonderheiten
 - II klinische u. neurologische Befunde
- C Diskussion und Zusammenfassung
- D Literatur

B: I

Gliederung: Schlafstiefen, EEG-Besonderheiten

	Seite
I.1.	Thiopental 4
I.1.1	Thiopental 250 mg, 500 mg 4
I.1.2	Thiopental 300 - 400 mg 6
I.1.3	Thiopental 5 mg/kg, Injektionszeiten 10 sec, 100 sec 19
I.1.4	Thiopental 5, 7, 10 mg/kg, Injektions- zeit 100 sec 20
I.1.5	Veränderung der Thiopental-Narkose durch Kombination mit anderen Pharmaka 20
I.1.5.1	Helfergin 20
I.1.5.2	Serumkonzentrat 500 ml 25
I.1.5.3	Methoxyfluran 28
I.2.1	Thiobutabarbital 250 mg, 500 mg 31
I.2.2	Vergleich der Thiobutabarbital - und Thiopental-Wirkung 33
I.3.	Propanidid 34
I.3.1	Propanidid-Anfangsversuche 34
I.3.2	Propanidid (ohne Magensonde) 36
I.3.3	Propanidid 5 mg/kg, Injektionszeiten 10 sec, 60 sec, 100 sec 40
I.3.4	Kombinationsnarkosen mit Propanidid 44
I.3.4.1	Propanidid (7 mg/kg) und Diazepam (0,14 mg/kg, 0,7 mg/kg) 44
I.3.4.2	Alkohol 36 Vol % und Propanidid 48

	Seite
I.3.4.4 Propanidid 500 mg und Halothane, Propanidid 7 mg/kg und Methoxyflurane	53
I.4 Vergleichende Untersuchungen über Methohexital und Ketamine	57
I.5 Neuroleptanalgesie	60
I.6 Diazepam	62
I.7 Thiamin, Vit. B ₁	65

B:

Gliederung: klinische und neurologische Befunde Seite

II.1.	Darstellung der Versuchsgruppen	
1.1.1	Propanidid	68
	Anfangsversuche	
	500 mg Serie	
	Kombination mit Halothane	69
	Kombination mit Prostigmin	69
1.1.2	Inhalationsästhetika Halothane,	70
	Äther und Lachgas nach Pro-	
	panidid-Einleitung	
1.2.	Methohexital - Propanidid Vergleich mit	
	Alkoholbelastung	71
1.3.	Propanidid, Diazepam-Propanidid-Kombination,	
	Diazepam	73
1.4.	Ketamine und Methohexital	76
1.5.	Thiopental, Kombination mit Centrophenoxin	79
1.6.	Neuroleptanalgesie	82
1.7.	Thiamin, Vit B ₁	84
2.	Übersicht über einzelne Symptome bei ver-	
	schiedenen Narkosegruppen	

Technische Bemerkungen:

Die Dauer der Narkosephasen wird in den Schaubildern in Minuten und als Prozentwerte innerhalb der Gesamtnarkose (GND) wiedergegeben.

LZ : Latenzzeit

PWG: primäre Wirkungseintrittsdauer

MWD: maximale Wirkungsdauer

AFZ: Abflutzeit

In zahlreichen Untersuchungen haben Doenicke, Kugler und Mitarbeiter Narkotika und Hypnotika auf ihre Verwendbarkeit als Ultrakurznarkotika, ihren Einsatz bei Risikopatienten und die mögliche Therapie ihrer Nebenwirkungen geprüft.

Die Auswirkungen der verabreichten Pharmaka sind anhand des Elektroenzephalogramms nach Schlaftiefen und charakteristischen Veränderungen der Hirnstromkurven untersucht. Diese Beobachtungen werden ergänzt durch die Erhebung klinischer und neurologischer Befunde bei den untersuchten Personen.

Die Narkose wird in folgende Wirkungsphasen gegliedert:

- 1) Latenzzeit (LZ) - Zeit vom Beginn der Injektion bis zum Eintreten der ersten vom Pharmakon abhängigen Veränderungen des EEGs.
- 2) Dauer des primären Wirkungseintritts - (PWD) -
Zeit vom Ende der Latenzzeit bis zum Erreichen der Schlaftiefe C_0 , die für chirurgisches Vorgehen erforderlich ist.
- 3) Dauer der maximalen Wirkung (MWD) - Zeit, in der die Schlaftiefe größere Werte als $C_{0\alpha}$ oder C_0 erreicht.
- 4) Abflutzeit (AFZ) - Zeit vom Ende der maximalen Wirkungs-
dauer bis zum Erreichen des EEG-Ausgangsverhaltens.
- 5) postnarkotische Vigilanzverminderung -
Ermüdungs- und Nachschlafstadien in den 24 Stunden nach Narkoseende.

Einteilung der Schlaf- und Narkosestadien

Rechtschaffen	Dement/k	Looms	Rohs	Gibbs	Verhalten	Kugler	EEG - Muster		Schneider	Narkosestadien	EEG-Muster			
							Führendes Kennzeichen	Reaktion						
I	1	I	A 1	light sleep	Wachheit	A ₀	Führendes Kennzeichen	Reaktion	Schneider	Narkosestadien	EEG-Muster			
II	2	II	C 3	light sleep	Leichter Schlaf	C ₀ C ₁ C ₂	Normvariante	Vis. Black-Reaktion (VBR)	W	Wachheit	Normvariante			
							α-Diffusion α niedrig, spärlich langsam	VBR verringert VBR paradox				I	Induktion	
							niedrige δ δ " " "	VBR fehlt niedrige Vertex-W. hohe Vertex-W.						
III	3	III	D 4	moder- tey deep sleep	Mittlerer Schlaf	D ₀ D ₁ D ₂	hohe δ, 30% d. Zeit hohe δ, 50% d. Zeit langsam, fast konst.	K-Komplexe	L	Leichte Narkose	niedrige langs. Tär- tigk. u. niedrigen raschen W. überl.			
							δ bis 30% d. Zeit D ₁ " 50% " D ₂ " 80% "	breite K-Komplexe δ-Aktivitäten				M	Mittlere Narkose	Mittelhoh bis hohe langsame Tätigkeit
							δ kontinuierlich δ sehr hoch δ sehr langsam u. hoch	keine						
IV	4	IV	E 5	very deep sleep	Tiefer Schlaf	E ₀ E ₁ E ₂	periodisch längsame Gruppenflache Strecken	keine	K	Komatozes Narkosestad. (TG) (Toleranzgrenze)	period. langs. Gruppenfl. Strecken			
							F					K	Komatozes Narkosestad. (TG) (Toleranzgrenze)	
							B ₁ niedrig, rasch, A ₁ -B ₂ REM mit Augenbeweg	REM						
REM	V	REM	0	very deep sleep	flache Augen bewegungen	B ₁ niedrig, rasch, A ₁ -B ₂ REM mit Augenbeweg	REM mit Augenbeweg	z.T. keine (B) z.T. Vertex Wellen						

Die Untersuchungen befaßten sich: aus der Barbituratreihe mit Thiopental, Thiobutabarbital und Methohexital, mit Propanidid, einem barbitursäurefreiem Narkotikum, das allein und in Kombination mit Inhalationsnarkotika, Diazepam und Alkohol erprobt wurde. Diazepam und Vitamin B-1 wurden in unterschiedlichen Dosierungen eingesetzt.

Die Überprüfung durch automatische Schlaftiefenanalysatoren ergab wertvolle Anhaltspunkte für die Kontrolle der Narkosetiefe.

Für die Narkose ergeben sich bestimmte Forderungen:

- 1) Das Pharmakon muß eine ausreichende Schlaftiefe erzielen, damit chirurgische Eingriffe vorgenommen werden können. C_0 gilt dafür als ausreichend. Die Schlaftiefenbewertung erfolgt nach einem durch Kugler J. modifizierten Schema vom Loomis. (s.u.)
- 2) völlige Analgesie
- 3) Relaxierung des Patienten zur Schaffung optimaler Operationsverhältnisse und Dosisminderung des Hypnotikums oder Narkotikums.
- 4) Das Verhältnis der erwünschten narkotischen und der unerwünschten Nebenwirkungen sollte in einem Bereich liegen, der ein möglichst geringes Narkoserisiko darstellt.

In der Praxis verwendet man weitere Pharmaka, um die Narkosebelastung des Patienten zu vermindern, die durch die alleinige Verwendung eines Hypnotikums - in wesentlicher höherer Dosierung zur Erzielung der Operationsfähigkeit - stark erhöht würde.

So kombiniert man z.B. das stark analgetisch, aber nur schwach hypnotisch wirkende Lachgas mit dem stark hypnotischen Inhalationsnarkotika Halothane oder Methoxyflurane, die schwächer analgetisch wirken.

Mit einer Relaxierung mit z.B. Succinyl-bis-cholin und d-Tubocurarin-Verwandten ist man in der Lage, die Faktoren Amnesie, Analgesie, Verträglichkeit und Operationssituation optimal zu steuern.

Der Operationsstress spielt bei der Beurteilung der pharmakologischen Wirkung eine erhebliche Rolle.

Daher ist es sinnvoll, die einzelnen Pharmaka getrennt und in Kombination ohne den Operationsstress auf Leistung und Nebenwirkung zu untersuchen.

B Ergebnisse

- 4 -

I EEG-Besonderheiten:

I.1. Thiopental

I.1.1. Thiopental 250 mg und 500 mg (4,8)

	250 mg		500 mg		Abb. 1
	min	%	min	%	
LZ + PWD	1,68	8,50	1,04	1,13	
MWD	1,40	7,10	5,31	6,25	
AFZ	16,70	84,40	111,30	92,62	

In der 500 mg-Serie wird die Schlaftiefe C_0 schneller erreicht als in der 250 mg-Serie. Dies ist auch bei den Prozentwerten erkennbar, die das Verhältnis der verschiedenen Narkosestadien zur Gesamtnarkosedauer wiedergeben. Der visuell festgestellte Narkoseeintritt ist als unmittelbar zu bezeichnen.

Die maximale Wirkungsdauer verlängert sich bei der hohen Dosierung um ein Mehrfaches. Allerdings nimmt die Abflutzeit AFZ so stark zu, daß die MWD der 250 mg-Serie innerhalb der Gesamtnarkosedauer einen größeren Prozentwert erreicht als bei der 500 mg-Serie.

Damit erweist sich trotz verlängerter maximaler Wirkungsdauer bei der 500 mg-Untersuchung die verlängerte Abflutzeit als erheblicher Nachteil. Dieser Effekt wird in den folgenden Kapiteln eingehender besprochen.

Das Maximum mit Deltaserien tritt bei den beiden Serien nach etwa 2 Minuten ein. Der Rückgang der langsamen Wellen erfolgt bei der 500 mg-Serie 20 sec eher.

Während in der niedrigen Dosierung der Abflutvorgang schnell erscheint - nach 3 Minuten Übergang in flachere Wellen (5 - 6/sec), angedeutete Betawellentätigkeit, der Narkoseeffekt klingt durchschnittlich in der 4. Minute nach Injektionsbeginn aus, in 1 Fall zeigen sich noch nach 7 Minuten einige angedeutete 12 - 14/sec Wellen - schließen sich an den Narkoseeffekt der 500 mg-Serie ausgeprägte, teils tiefe bis lange mittlere Schlafstadien an, die im Mittel bis zur 6. Minute andauern.

Von der 6. bis zur 30. Minute wird Betawellen-tätigkeit registriert, die meist zögernd ab- klingt. Nach etwa 25 Minuten findet sich in der Regel ein erneutes Anfluten der Betawellentätigkeit. Starke Ermüdungsstadien bis zu leichten Schlafstadien treten in der Regel 1 Stunde nach Injektion auf.

Demgegenüber setzt bei der 250 mg-Serie um die 9. - 10. Minute nach Injektionsbeginn bei allen Versuchspersonen wieder eine einigermaßen normale Grundtätigkeit ein. Zwischen der 10. und 60. Mi- nute zeigen sich meist Unregelmäßigkeiten mit zeitweilig mittleren Schlafstadien. Vorübergehen- de Verlangsamung der Wellentätigkeit - ein Kenn- zeichen für flüchtige Ermüdungs- und Schlafsta- dien - finden sich vor allem noch in der 2-Stun- den-Schreibung, in geringerem Maß jedoch auch noch nach 3, 4 und 6 Stunden. Dazwischen liegen Intervalle reaktivierter Grundtätigkeit.

Nach der 8-Stunden-Schreibung entspricht reich- lich höhere Wellentätigkeit dem Ausgangsverhalten. Bei 2 Versuchspersonen entspricht die Alpha-Wellen- tätigkeit zu diesem Zeitpunkt nicht ganz dem Aus- gangs-EEG. Darunter befindet sich auch ein Fall mit labilem Ausgangsverhalten.

Wie an Thiopental noch genauer untersucht wird, ist die höhere Injektionsdosis mit einer wesent- lich längeren Abflutzeit (AFZ) behaftet, bei einer nur geringfügig verlängerten maximalen Wirkungsdauer (MWD) als die niedrigere Dosierung, bei der die für die Einleitung der Narkose erforderliche Schlaftiefe C_0 ebenfalls überschritten wird. Abb. 1

Die Untersuchungen dieser Serie sind auf einer zu den anderen Versuchen unterschiedlichen Methodik aufgebaut. Werden sonst vorher festgelegte Dosen in bestimmten Zeitabständen zugeführt, so hat Mann (19) seinen Versuchspersonen das Narkotikum so lange injiziert, bis die EEG-Symptomatik als hinreichend für die erforderliche Schlaftiefe angesehen werden konnte. Anhand der Auswertung mittels der EEG-Intervall-Spektrum-Analyse (EISA) vermag diese Arbeit die Dosierung in der Praxis mit guten Ergebnissen zu fundieren.

Die EISA-Gramme sind auf Veränderungen des Frequenzspektrums in der Thiopental-Narkose hin untersucht und mit den visuell ermittelten Schlaf-tiefenkurven in Beziehung gesetzt worden. Dabei wurde versucht, typische Frequenzmuster bestimmten Narkosephasen zuzuordnen und damit das Ende des Tiefschlafs und das Ende der Narkose allein anhand der EISA-Gramme zu ermitteln.

	min	%
LZ	0,24	1,00
PwD	0,22	0,92
MwD	2,17	9,04
AFZ	21,00	89,00

Es zeigt sich, daß bei 13 Versuchspersonen, deren Schlaftiefe im 2-Sekunden-Intervall untersucht werden, zwischen der 20. und 45. Sekunde alle Schlafstadien von A_0 bis E durchlaufen werden. Innerhalb dieses Zeitraumes treten starke individuelle Schwankungen auf; so wird das Stadium E von einer Versuchsperson nach 21 Sekunden erreicht, während sich eine andere nach 26 Sekunden noch im Stadium A_0 befindet. In der Phase, in der Thiopental am stärksten auf den

Organismus wirkt, befinden sich alle Versuchspersonen in tiefem Schlaf; damit treten alle individuellen Unterschiede in den Hintergrund. In dem anschließenden Zeitraum der Wirkungsminderung werden die unterschiedlichen Verhaltensmuster der Versuchspersonen wieder deutlicher. Dies läßt sich aus der erneuten breiten Streuung ablesen.

Korrelationsanalysen und Regressionsbetrachtungen helfen, stochastische Abhängigkeiten der gemessenen Parameter zu klären.

Anhand des Narkoseschemas kann man stochastische Abhängigkeiten der erfaßten Zeitabschnitte und der gegebenen Größen - wie Körperlänge KL, Körpergewicht KG, Körperoberfläche KO, Dosis, Dosis/KG (mg/kg), Dosis/KO (mg/ccm), Injektionszeit und Injektionsgeschwindigkeit (mg/sec) prüfen.

Die Körperoberfläche wird anhand des Nomogramms von Du Bois (75) aus Körperlänge und Körpergewicht bestimmt, die Injektionsgeschwindigkeit aus der Dosis und der Injektionszeit.

Eine Übersicht über die geprüften Korrelationen gibt die Korrelationsmatrix im Anhang. Tabelle 1 faßt die wichtigsten Korrelationen zusammen.

a) Beziehung zwischen Dosis, Körpergewicht und Körperoberfläche:

Eine annähernd gleich hohe Korrelation besteht zwischen der Einschlafdosierung und dem Körpergewicht, der Einschlafdosierung und der Körperoberfläche.

Da es sich in beiden Fällen um voneinander abhängige Größen handelt, wurde die Korrelationsrechnung durch eine Regressionsbetrachtung ergänzt. Die Abbildung 2 zeigt, daß die Dosis y der Gleichung

$$y = 14 - 0,15 x$$

folgt.

Somit kann man zu jedem beliebigen Körpergewicht zwischen 60 und 90 kg die nötige Dosis errechnen. Die Berechnung des Körpergewichts aus der Dosis nach der Formel $x = 5,89 y - 32$ erscheint nicht sinnvoll.

Aus dem kleinen Winkel, den die beiden Regressionsgeraden einschließen, läßt sich jedoch die Höhe der Korrelation abschätzen. Im Falle von $r = 1$ kämen sie zur Deckung, im Falle $r = 0$ stünden sie aufeinander senkrecht.

Die Beziehung zwischen Dosis und Körperoberfläche folgt der Gleichung $\lg y = 1,82 + 0,004 x$ (Abb. 3). Beide Beziehungen sind aber kaum von praktischer Bedeutung, da die Steigung der Geraden und der Kurve sehr gering ist. Damit ist der Dosierungsfehler im Verhältnis zu anderen Fehlermöglichkeiten gering, auch wenn man KG oder KO nicht kennt.

Infolge der hohen Korrelation der Dosis mit der Körperoberfläche und dem Körpergewicht ergeben sich auch bei der Prüfung der Abhängigkeiten zwischen der Dosis/KG, der Dosis/KO und den aufgeführten Zeitabschnitten größere Korrelationskoeffizienten als zwischen der Gesamtdosis und den genannten Narkosephasen.

Latenzzeit:

Zwischen der Dosis/KO und der Latenzzeit besteht eine negative Korrelation, ebenso zwischen der Injektionsgeschwindigkeit und der Latenzzeit. (Tab. 1). Abbildung 4 veranschaulicht diese Beziehung. Sie folgt der Regressionsfunktion $y = 32 - 0,63 x$. Die Verkürzung der Latenzzeit von 33 auf 13 sec ist deshalb mit einer Steigerung der Injektionsgeschwindigkeit von 11 auf 24 mg/sec verbunden. Eine Verkürzung der Latenzzeit ist auch bei noch höherer Injektionsgeschwindigkeit nicht möglich, da dann die Kreislaufzeit der limitierende Faktor der minimalen Latenzzeit wird.

Zusammenfassung der wichtigsten Korrelationen: Tab. 1

Dosis	Körperlänge	0,61	0,05
Dosis	Körpergewicht	0,94	0,05
Dosis	Körperoberfläche	0,91	0,05
Dosis	Latenzzeit EEG	-0,51	0,10
Dosis/KO	Latenzzeit EEG	-0,57	0,05
Dosis/Zeit	Latenzzeit EEG	-0,51	0,10
Inj. Zeit	Latenzzeit EEG	0,46	0,10
Dosis	Tiefschlafzeit	0,57	0,05
Dosis/KG	Tiefschlafzeit	0,68	0,05
Dosis/KO	Tiefschlafzeit	0,71	0,05
Dosis/Zeit	Tiefschlafzeit	0,50	0,10
Dosis/KO	Narkosezeit	0,52	0,10
Dosis	Anflutzeit	0,62	0,05
Dosis/KG	Anflutzeit	0,63	0,05
Dosis/KO	Anflutzeit	0,74	0,05
x	y	r	p

Zeichenerklärung: x, y	Parameter
r	Korrelationskoeffizient
p	Zufallswahrscheinlichkeit

Tiefschlafzeit (Dauer der maximalen Wirkung):
Abbildung (5) zeigt graphisch die positive Korrelation zwischen der Injektionsgeschwindigkeit und der Dauer der Tiefschlafzeit.

Die beiden Regressionsgleichungen gestatten die Voraussage der Tiefschlafzeit aus der Injektionsgeschwindigkeit und umgekehrt.

Anflutzeit (Latenzzeit und Dauer des primären Wirkungseintritts) Abb. 6

Dosis und Anflutzeit zeigen eine mit 95 % Wahrscheinlichkeit gesicherte stochastische Abhängigkeit. Der Endzeitpunkt des Tiefschlafs ist damit streng dosisabhängig.

Statistisch nicht gesicherte Beziehungen:

Es bestehen Beziehungen zwischen der Dosis/KO und der Narkosezeit und zwischen der Injektionszeit und der Latenzzeit (Tab. 1).

Diese stochastischen Abhängigkeiten konnten aber nicht mit 95 % Wahrscheinlichkeit statistisch gesichert werden.

EIS-Verfahren:

Bei allen Versuchspersonen sind im Verlauf der Narkose typische Veränderungen des Frequenzspektrums beobachtet worden. Drei Beispiele sollen den charakteristischen Verlauf dokumentieren.

Beispiel 1: (VP 4)

Vor der Injektion bestimmt ein markantes Frequenzband mit 10 - 12/sec das Analysenbild. Nach der Injektion sinkt das Frequenzspektrum plötzlich auf 4 - 8/sec ab, die Amplitude der Schmierkurve nimmt zu.

Nach 70 sec treten vermehrt hohe Frequenzbereiche von 15 - 22/sec auf.

Dabei nimmt der Anteil der tieferen Frequenzen deutlich ab und erreicht nach 100 Sekunden sein minimum. Die Punktverteilung erscheint über weite Frequenzbereiche diffus, wobei die langsamen

Frequenzbereiche glockenförmig ausgespart bleiben. Der Scheitelpunkt der Hemmung langsamer Frequenzen liegt bei 100 Sekunden. Die Schmierkurvenamplitude nimmt nun deutlich ab und unterschreitet die Höhe der Ausgangslage. Von der 4,5. - 8,5. Minute bildet sich erneut ein Frequenzband von 10 - 12/sec heraus. Die rasche Aktivität, die bis zur 5. Minute bis 30/sec streut, kehrt zum Ausgangsverhalten zurück, langsame Frequenzen treten vermehrt auf. Besonders auffällig ist die Lückenbildung im dominierenden Frequenzband, verbunden mit einer sehr geringen Schmierkurvenamplitude. Die Phase wird abgelöst durch eine dem Ausgangsverhalten entsprechende Frequenzverteilung.

Ab der 50. Minute erkennt man erneut die Lückenbildung und vermehrt langsame Wellen mit einer Frequenz von 1 - 2/sec. Die Schmierkurvenamplitude nimmt dabei sehr stark ab.

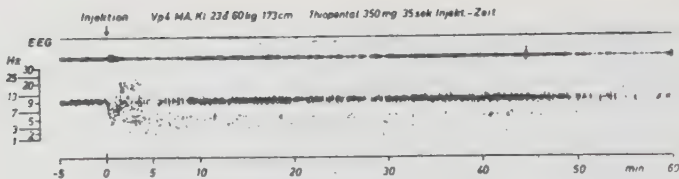
Beispiel 2 (VP 11)

Wie der visuell ermittelten Schlaftiefenkurve zu entnehmen ist, hält sich die Versuchsperson nur sehr kurz in tiefen Schlafstadien auf, zeigt aber anschließend vermehrt Ermüdungsstadien. Dies ist auch im EISA-Gramm deutlich zu erkennen. Das kräftige und dominierende alpha-Band (9 - 12/sec) wird kurz nach Beginn der Injektion plötzlich aufgelöst. Das Frequenzspektrum fällt für etwa 40 sec abrupt in den theta-Bereich (3 - 7/sec) ab. Es folgt von der 60. - 90. Sekunde eine Phase vermehrter, schneller alpha-Wellen und schwacher beta-Aktivität. Sie ist mit einer deutlichen Hemmung langsamer Wellen verbunden, deren Scheitelpunkt bei 80 Sekunden liegt. Es handelt sich dabei nur um eine scheinbare Verminderung langsamer Wellen, denn sie wird durch die Eigenschaft des Intervallanalysators - selektiv dominierende Amplituden auszuwählen - bedingt. (Tönnies 36, 37) Gleichzeitig nimmt die Amplitude der Schmierkurve stark ab. Es folgen von der 2. - 10. Minute typische B-Stadien mit geringer Schmierkurvenamplitude, spärlicher Punktverteilung in den

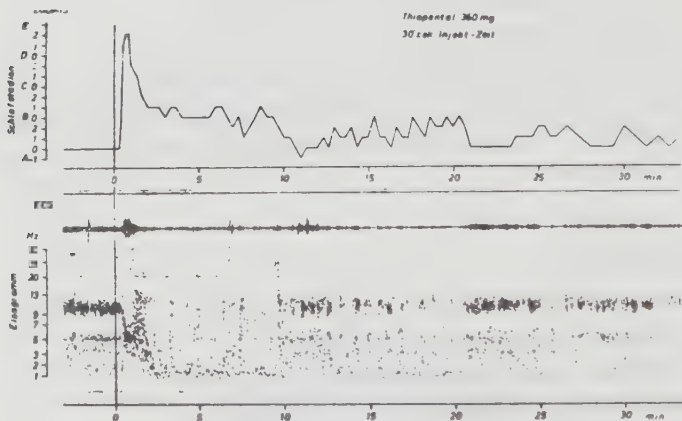
oberen Frequenzbereichen und einer dominierenden Frequenzwolke im delta-Bereich ($1 - 2/\text{sec}$). Nach 10 Minuten erwacht die Versuchsperson durch Manipulationen bei der Blutentnahme. Dabei treten Muskelpotentiale und Artefakte auf, die aber das Analysenbild nicht weiter stören. Sofort tritt der alpha-Rhythmus in den Vordergrund, der in der Folgezeit häufig durch Lückenbildung unterbrochen wird. Dieses Analysenbild ist typisch für Ermüdungsstadien. Dominiert der alpha-Rhythmus, so hat die Schmierkurve annähernd ihre Ausgangshöhe. Während der Ermüdungsperioden sinkt sie fast auf Null ab. Dies deutet darauf hin, daß die eingestellte Ansprechschwelle für Wellen mit geringer Amplitude zu hoch war, so daß sie nicht erfaßt wurden. (Tönnies 36, Lösel 23, Tönnies 37) Das EISA-Verfahren ist auf die Erfassung dominanter Grundwellen beschränkt.

Beispiel 3 (VP 15)

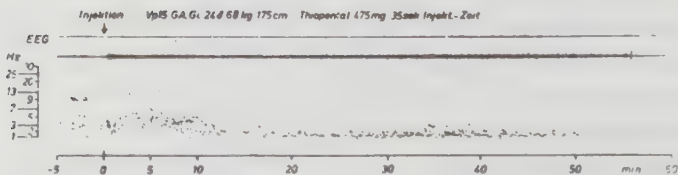
Der Narkoseverlauf weicht auch im EISA-Gramm von allen anderen Versuchspersonen ab. Nach der Latenzzeit mit der typischen Blockierung des alpha-Frequenzbandes ist kurzzeitig eine vermehrte Punktansammlung zu beobachten. Dabei nimmt die Schmierkurve in der Amplitude zwar zu, jedoch wesentlich weniger als bei den übrigen Versuchspersonen. Wie in allen Fällen schließt sich eine Periode vermehrter beta-Aktivität an. Die Schmierkurvenamplitude wird zwar nur geringfügig reduziert und bleibt bis zum Ende der Ableitung hoch. Auch die Hemmung langsame Frequenzen zur Zeit der beta-Aktivierung ist nur schwach ausgeprägt. Dadurch sind die Punkte über alle Frequenzbereiche zwischen $1 - 16/\text{sec}$ bis zur 3. Minute gleichmäßig verteilt.



B1 EISA-Gramm vor der Narkose, während der Narkose und in der postnarkotischen Phase. Vor der Narkose dominierendes Frequenzband um 10-14/sec; während der Narkose kurzzeitiges Absinken der Frequenzen auf 4-6/sec, dann vermehrt schnelle Frequenzen und Hemmung der langsamen Bereiche; in der postnarkotischen Phase Lückenbildung im dominierenden Frequenzband, Deutliche Vergrößerung der Schlierenkurvenamplitude während der Narkose; Lückenbildung in der postnarkotischen Phase.



B2 Vergleich der visuell ermittelten Schlafstadienkurve und des EISA-Gramms vor, während der Narkose und in der postnarkotischen Phase bis zur 30. Minute nach der Injektion.



B3 EISA-Gramm vor der Narkose, während der Narkose und in der postnarkotischen Phase. Zu den anderen Vp's unterschiedlicher Narkose-Tiefe. Bei Narkosebeginn geringere Zunahme der Schlierenkurvenamplitude, die bis zum Ende der Ableitung noch bleibt; geringere Hemmung langsamer Frequenzen zur Zeit der β -Aktivierung; allmähliches Absinken des Frequenzbandes, das ab der 11. Minute hauptsächlich im δ -Bereich (1-3 sec) streut, nach dem Anruf in der 56. Minute Anhebung des Spektrums in den β -Bereich mit schwach angedeutetem α -Band, verbunden mit einer deutlichen Reduktion der Schlierenkurvenamplitude.

Dann setzt eine Verdichtung der Frequenzen von 3 - 7/sec ein, die allmählich absinkt und ab der 11. Minute hauptsächlich um 1 - 3/sec streut. Die beta-Aktivität nimmt ständig ab. Ab der 25. Minute dominieren delta-Wellen mit 1 - 2/sec. Der Vergleich mit der Schlaftiefenkurve zeigt D-Stadien. Nach 56 Minuten Schlaf erwacht die Versuchsperson nach anruf. Dabei verbreitert sich das Frequenzspektrum in den theta-Bereich. Ein alpha-Band ist schwach angedeutet. Gleichzeitig ist eine deutliche Amplitudenreduktion zu beobachten. Am Ende der Ableitung befindet sich die Versuchsperson in Ermüdungsstadien.

Dieses Beispiel zeigt, daß auch nach länger dauernder Narkose und nicht nur bei der Narkoseeinleitung die Rückkehr zu Stadien geringer Schlaftiefe zeitlich richtig erfaßt werden können.

Auswertungsverfahren der EISA-Gramme:

Die Papiergeschwindigkeit betrug 1 cm/min, der Injektionsbeginn ist durch eine Nulllinie gekennzeichnet.

- 1) Die Latenzzeit ist meist als Lücke im alpha-Frequenzband sichtbar. Sie ist als alpha-Blockade infolge ängstlicher Spannung (Stadium A₁) zu interpretieren. Die Kürze der Latenzzeit ermöglicht jedoch keine genauere Bestimmung der Dauer.
- 2) Die Phase des Wirkungseintritts ist durch eine plötzliche Amplitudenzunahme der Schmierkurve und die plötzliche Auflösung des alpha-Frequenzbandes gekennzeichnet. Sie kann gegen die nachfolgenden Tiefschlafstadien zeitlich nicht abgegrenzt werden.
- 3) Das Ende der Tiefschlafzeit ist bestimmt durch das Einsetzen vermehrter beta-Aktivität, den Fortbestand der hohen Schmierkurvenamplitude und die Anhebung des dominierenden Frequenzspektrums mit Auflichtung der Frequenzen im delta- und theta-Bereich.

4) Das Ende der Narkosezeit wird nach folgendem

Schema ermittelt:

Aufsuchen der ersten deutlichen Amplitudenreduktion der Schmierkurve nach den hohen Amplituden des Tiefschlafs.

Aufsuchen des Scheitelpunkts der Hemmung langsamer Wellen.

Zeitbestimmung vom Beginn der vermehrten beta-Aktivität, der gleichzeitig mit einer Verlagerung der Punktwolke in tiefere Frequenzbereiche einhergeht. Der Mittelpunkt dieser Strecke ergibt das Narkoseende. Er liegt regelmäßig etwas rechts vom Scheitelpunkt der Hemmung langsamer Wellen.

Genauigkeit der automatischen Intervallanalyse:

Die unabhängig voneinander automatisch und visuell bestimmten Zeiten für Anflutzeit und Narkoseendzeit werden mit dem t-Test statistisch geprüft.

Narkoseendzeit (Abb. 7)

Der Mittelwert der Paardifferenzen unterscheidet sich mit 95 % Wahrscheinlichkeit von Null und damit die durch automatische Intervallanalyse gewonnenen Werte von den visuell ermittelten.

Wie die Abbildung zeigt, sind jedoch beide Methoden durch eine funktionale Beziehung miteinander verbunden. Anhand der Regressionsgeraden $y = 35 + 0,64 x$ läßt sich für jeden, durch Intervallanalyse gefundenen Wert der visuell gefundene ermitteln. Die beiden Parallelen zur Regressionslinie im Abstand $2 s_{y \cdot x}$ bilden ein Band, das etwa 95 % aller Beobachtungen enthalten wird. Der Standardfehler der Voraussage beträgt dabei $s_{y \cdot x} = 20,6 \text{ sec.}$ Hieraus zeigt sich die ausreichende Genauigkeit des EISA-Verfahrens zur Bestimmung des Endzeitpunkts der Narkose.

Der Mittelwert der Paardifferenzen unterscheidet sich mit 95 % Wahrscheinlichkeit nicht von Null. Folglich besteht zwischen beiden Methoden bei der Bestimmung der Anflutzeit kein signifikanter Unterschied, die Genauigkeit ist gleich hoch. Der Mittelwert $\overline{x - y}$ berührt fast die Gerade $y = x$. Im Vergleich zur Bestimmung des Narkoseendzeitpunkts ist der Standardfehler der Voraussage $s_{y \cdot x} = 13,3$ wesentlich geringer.

Beurteilung der Einschlaufdynamik und Mechanismus der Thiopentalwirkung:

Die Latenzzeit schwankt zwischen 13 und 33 Sekunden. Damit stimmt sie mit den von Dundee und Riding (38) gemessenen Latenzzeiten von 13 - 33 Sekunden bei einer Dosierung von 2 - 8 mg/kg und 5 Sekunden Injektionszeit genau überein.

Bereits nach durchschnittlich 38 Sekunden entfaltet Thiopental seine maximale Wirkung am Gehirn. Es handelt sich um einen sehr raschen Wirkungseintritt. Berücksichtigt man die Kreislaufzeit (bei Gesunden etwa 10 bis 15 Sekunden), so muß Thiopental schon nach einer Kreislaufzeit seine Wirkung am Gehirn entfalten. Auch andere Autoren haben bereits diese Ansicht geäußert, Dundee (39), Brodie et al. (40), Whiteley and Elroy (41), Thompson et al. (42).

Die Blutliquorschranke wird von Thiopental ohne merkliche Verzögerung durchdrungen (Dundee 43, Marc 44, Dundee 45). Dies kann auf seinen großen Verteilungskoeffizienten Heptan/Wasser von 1,800, seine damit verbundene hohe Lipoidlöslichkeit und den geringen Ionisationsgrad zurückgeführt werden (Brodie 40, 46, Doenicke 47, Gaudette 48, Schanker 49).

Da sich die Bluthirnschranke wie eine Lipoidschicht verhält, wird der Umfang des Einstroms an Thiopental ins Gehirn wahrscheinlich nur von der

cerebralen Durchflußrate begrenzt (Marc 41). Diese wiederum hängt ab von den Verhältnissen des Herz-Kreislaufsystems. So wurde bei Patienten mit Herzkrankheiten ein veränderter Wirkungseintritt beobachtet (Hunter 50). Nach der Injektion gibt das Blut innerhalb einer Minute 90 % der injizierten Dosis hauptsächlich an das ZNS, das Herz, die Leber und andere gut durchblutete Organe ab. Der hohe Thiopental-spiegel im Gehirn und Plasma fällt aber rasch ab, da sich das Thiopental anschließend ins gesamte Körperwasser und andere Gewebe verteilt (Prive 51).

Die Umverteilung mit einem weiterhin erhöhten Plasmaspiegel bestimmt die Wirkung von Thiopental in der postnarkotischen Phase (Doenicke 32).

Dosierung von Thiopental:

Ziel einer optimalen Dosierung ist es, mit der im Einzelfall minimalen effektiven Dosis eine komplikationslose, rasche und für den Patienten angenehme Narkoseeinleitung zu erreichen. Diese Versuche und die anderer Autoren (Dundee 38) zeigen eine Abhängigkeit der Latenzzeit von der Dosis (Tab. 1). Dabei wird allerdings auch deutlich, daß bei Schußinjektion (Gruber 52) von 100 mg/sec eine Latenzzeit von 13 Sekunden nicht unterschritten werden kann. Bei langsamer Injektionsgeschwindigkeit von 1,8 mg/sec weisen die Versuche Grubers eine Latenzzeit von $39,2 \pm 25,9$ sec auf. Auch bei der Injektionsgeschwindigkeit von 8,8 - 27,8 mg/sec ist die Latenzzeit mit der Injektionsgeschwindigkeit korreliert ($r = -0,51$, $p = 0,10$). Bemerkenswert bleibt, daß bei einer Injektionsgeschwindigkeit von einem 60. Teil der Schußinjektion die Wirkung im Durchschnitt lediglich 26 Sekunden später eintritt. Andererseits konnte die minimale Latenzzeit bereits mit einer Injektionsgeschwindigkeit erreicht werden, die den 6. Teil einer Schußinjektion betrug.

Dies zeigt deutlich, daß eine rasche Narkoseeinleitung auch bei langsamer Injektionsgeschwindigkeit möglich ist.

Ihre Deutung findet die genannte Korrelation in der Hypothese der Plasmaproteinbindung. Bei der Injektion wird sofort ein großer Teil der Barbiturate durch die Bindung an nicht diffusible Bestandteile des Plasmas pharmakologisch inaktiviert. Thiobarbiturate sind zu 65 . 85 % gebunden (Dundee 39, Kurz 53, Tailor 54).

Bei zunehmender Barbituratkonzentration wird der gebundene Anteil kleiner, obwohl die gesamte inaktive Menge zunimmt. Infolgedessen steht mehr freies Thiopental als Wirksubstanz zur Verfügung. Auf dieser Grundlage ist auch die Abhängigkeit der Tiefschlafzeit von der Injektionsgeschwindigkeit zu deuten.

Dies widerspricht Untersuchungen von Goldstein und Arnow (55) an Ratten, wonach Tiefe und Dauer der Narkose von der Injektionsgeschwindigkeit unabhängig sind.

Auch die Befunde von R. Frey (56) lassen sich mit den eigenen Beobachtungen von Doenicke und Mann (19) nicht in Einklang bringen. Er beschreibt eine Dosis hypnotica von 3,8 mg/kg, die bei der Erhöhung der Injektionsgeschwindigkeit von 2,33 mg/sec um das 5-fache (10,7 mg/sec) eine Reduzierung der Dosis um die Hälfte erlaube.

Obwohl die Injektionsgeschwindigkeit der eigenen Versuche von Doenicke und Mann 3 - 12 mal höher sind, beträgt die Einschlafdosierung trotzdem 4,9 - 5,9 mg/kg ($\bar{x}$ = 5,5 mg/kg).

Bei hoher Injektionsgeschwindigkeit wird danach eher mehr Thiopental verbraucht als bei geringer. Wie Dundee betont (39), sollte daher bei der Narkoseeinleitung grundsätzlich nach Wirkung dosiert werden, da bei hoher Injektionsgeschwindigkeit die tatsächliche Dosis hypnotica leicht überschritten wird.

Folgende Beispiele sollen zeigen, daß feste Dosierungsschemen für die Narkoseeinleitung ungeeignet sind.

Bei VP 9 wurde 14 Sekunden zu lange injiziert, es ergaben sich aber keine Hinweise für eine Überdosierung.

Bei VP 15 wurde 12 Sekunden zu lange injiziert, was zu einer im Verhältnis zum Körpergewicht und zur Körperoberfläche sehr hohen Dosis und zu deutlichen Zeichen einer Überdosierung führte.

VP 2 war jedoch trotz Übereinstimmung von Latenzzeit und Injektionszeit deutlich unterdosiert.

In der Praxis stehen weit weniger empfindliche Kriterien als die kontinuierliche EEG-Kontrolle zur Bestimmung des Wirkungseintritts zur Verfügung. Daher muß auf die individuell unterschiedliche Empfindlichkeit auf Thiopental zur Vermeidung einer Überdosierung um so mehr Rücksicht genommen werden.

Eine erhöhte Empfindlichkeit auf Thiopental ist bei anämischen Patienten zu beobachten. Hier scheint der Mechanismus der verminderten Plasmapbindung mit einer prozentualen Vermehrung an freiem und pharmakologisch wirksamen Thiopental von Bedeutung zu sein (Dundee 45).

Entscheidend für das Ausmaß der Überdosierung ist die Injektionsgeschwindigkeit. Die Gefahr einer Überdosierung ist gering, wenn man bei langsamer Injektionsgeschwindigkeit die ersten Zeichen des Wirkungseintritts übersieht.

Bei hoher Injektionsgeschwindigkeit bringt jede Sekunde einen starken Dosiszuwachs; damit ist die Gefahr der Überdosierung wesentlich höher. Die Gesamtdosis beeinflußt die Geschwindigkeit des Wirkungseintritts nicht.

Die Narkoseeinleitung wird durch eine hohe Injektionsgeschwindigkeit kaum und für die Praxis völlig unbedeutend verkürzt.

Es ist unmöglich die Dosis hypnotica festzustellen. Die Gefahr der Überdosierung ist groß.

Bei hoher Injektionsgeschwindigkeit adaptiert sich das Gehirn an den anfänglich hohen Thiopentalspiegel. Je höher die Anfangsdosis bzw. die Injektionsgeschwindigkeit ist, um so größer müssen evtl. zusätzliche Dosen sein, um eine konstante Narkose zu erhalten. Damit sind aber auch die Blutspiegel höher, bei denen das Bewußtsein wieder erlangt wird (Dundee 57, Brodie 40, 40, Maynert 58). Dies mag ein Grund dafür sein, daß Brand et al. (59) keine Korrelation zwischen dem Blutspiegel an Thiopental und derelektroenzephalographisch bestimmten Narkosetiefe fanden. Die akute Toleranz birgt in hohem Maße die Gefahren kardiovaskulärer Komplikationen. Eine stochastische Abhängigkeit zwischen der nötigen Einschlafdosierung und dem Körpergewicht bzw. der Körperoberfläche besteht, jedoch zeigt der flache Verlauf der Regressionskurven, daß eine Dosierung nach Körpergewicht und Körperoberfläche für die Praxis von untergeordneter Bedeutung ist. Dafür erscheint in der Praxis eine strenge Dosierung nach Wirkung wichtig. als Richtlinie könnte gelten:

Eine Injektionsgeschwindigkeit von 5mg/sec sollte auf keinen Fall überschritten werden.

Verwendet man die 2,5 %ige Thiopental-Natriumlösung, so entspricht das einer Injektionszeit von 5 Sekunden je Milliliter.

Anderer Autoren empfehlen eine noch längere Injektionszeit von beispielsweise 15 Sekunden je Milliliter. Dabei bestimmt das Verschwinden des Lidreflexes das Ende der Injektionszeit.

Damit dauert allerdings die Narkoseeinleitung mindestens 3 Minuten.

Vergleich der Thiopentalwirkung bei einer Dosis von 5 mg/kg und Injektionszeiten von 10 und 100 Sekunden: Abb. 9

Zeiten	10"		100"	
	min	%	min	%
LZ	0,40	5,10	0,79	15,80
PWD	0,17	2,17	0,83	16,50
MWD	0,88	11,20	1,17	23,40
AFZ	6,40	81,53	3,01	44,30

Die Gesamtnarkosedauer beträgt bei der 10 Sekunden Injektion 7,85 Minuten. Bei der langsamen Injektionszeit kommt es mit 5,01 Minuten zu einer kürzeren Narkose. Das Abfluten wird etwa um die Hälfte bei der langsamen Injektion vermindert, die maximale Wirkungs-
dauer um etwa ein Drittel verlängert.

Durch die verminderte Gesamtnarkosedauer nimmt die Phase der maximalen Wirkung aber einen prozentual wesentlich größeren Anteil an der Gesamtnarkose für sich in Anspruch.

Damit zeigt sich auch in diesem Versuch die Abhängigkeit der Narkoseeffekte von der Injektionsgeschwindigkeit.

An der isoliert durchströmten hinteren Extremität von Kaninchen mißt man nach schneller Injektion bei gleicher Menge ein 4 mal höhere Konzentration als nach langsamer. (Kurz 67) Abb. 10

Ursachen für diesen Effekt dürften in der Plas-
mabindung des injizierten Thiopental zu sehen sein.

Bei zunehmender Injektionsgeschwindigkeit wird der gebundene Anteil kleiner, obwohl die gesamte inaktivierte Menge zunimmt. So findet zwar ein rascheres Anfluten statt, das freie Thiopental diffundiert allerdings ebenso rasch in die quantitativ überwiegenden und sehr gut durchbluteten Organe. Das hat zur Folge, daß die maximale Wirkungs-

dauer kürzer, der Abflutvorgang aber durch vermehrte Depotbildung verzögert ist. Diese Untersuchungen werden auch durch andere Beobachtungen von Doenicke und Mann (19) bestätigt.

I.1.4 Vergleich der Thiopental Wirkung bei unterschiedlicher Dosierung, aber konstanter Injektionsdauer: 100"

Abb. 11

	LZ		PWD		MWD		AFZ	
5 mg/kg	0,79	15,80	0,83	16,50	1,17	23,40	3,01	44,30
7 mg/kg	0,67	3,05	0,67	3,05	3,33	15,10	17,33	78,80
10 mg/kg	0,67	2,88	0,00	0,00	8,00	34,30	14,66	62,82
	min	%	min	%	min	%	min	%

Die Gesamtnarkosedauer nimmt mit steigender Dosis zu, bei 5 mg/kg 5,01 Minuten, bei 7 mg/kg 22 Minuten und bei der 10 mg-Serie 23,33 Minuten.

Dabei erscheint bemerkenswert, daß sich bei Übergang von 7 auf 10 mg/kg die Gesamtnarkosedauer nur unwesentlich verlängert.

Mit zunehmender Dosis/kg wird die Zeit bis zum Erreichen der erforderlichen Schlaf tiefe C_0 kürzer. Dabei bleibt die Latenzzeit weitgehend unverändert, die primäre Wirkungseintrittszeit nimmt jedoch signifikant ab bis auf Null. Die hohe Dosierung von 10 mg/kg ist demnach in der Lage, nach Zurücklegen der Strecke Injektionsort - Gehirn und Diffusion in die Zelle einen nahezu schlagartigen Bewußtseinsverlust bis zu D-Stadien zu bewirken.

I.1.5 Veränderung der Thiopental-Narkose durch Kombination mit anderen Pharmaka

I.1.5.1. Helfergin

Für diesen Vergleich stehen Ergebnisse aus unterschiedlichen Versuchsreihen zur Verfügung.

LZ		PWD		MWD		AFZ		
0,47	1,27	0,40	1,27	1,10	3,48	30,00	93,76	(a)
0,47	2,33	0,60	2,98	1,10	5,47	18,00	89,27	(b)
min	%	min	%	min	%	min	%	

LZ + PWD

0,73 min	2,31 %	1,27	4,02	29,60	93,67	(c)
0,57 min	3,18 %	1,53	8,56	15,80	88,26	(d)

- a) Thiopental: 300 mg in 30 sec = 10 mg/sec (25,26)
 350 mg in 50 sec = 7 mg/sec
 300 mg in 35 sec = 8,8 mg/sec
- b) Thiopental a) und Helfergin 1000 mg
- c) Thiopental 300 mg in 35 sec = 8,8 mg/sec (23)
- d) Thiopental c) und Helfergin 1000 mg in 3 Minuten

Diese Versuche zeigen, daß Helfergin nicht in der Lage ist, die Phasen bis zum Narkosemaximum zu beeinflussen. Dagegen wird in beiden Untersuchungsserien deutlich, daß die Zeit, die die Patienten brauchen, um annähernd das Ausgangsverhalten zu erreichen, durch Helfergin etwa um die Hälfte verkürzt wird.

Entleutner (25) hat im Zusammenhang mit diesem Effekt ab der 45. Minute eine Besserung der Motorik und eine merkbare Steigerung der Kombinations- und Reaktionsfähigkeit, sowie eine Zunahme des logischen Denkens, der Konzentration und Leistung beobachtet.

Zur Erklärung dieser Befunde könnte man folgende Möglichkeiten berücksichtigen:

- 1) eine Beschleunigung des Katabolismus unter Thiopental
- 2) eine Verbesserung der enzymatischen Sauerstoff- und Glucoseverwertung durch Centrophenoxin
- 3) eine Beschleunigung extrazerebraler Stoffwechsel- und Abbauvorgänge des Thiopental (evtl. in der Leber)
- 4) eine Blockade der Aufnahmefähigkeit der Ganglienzellen für Thiopental ist unwahrscheinlich, da weder die Narkosetiefe, noch die Dauer der initialen Narkosestadien durch die Centrophenoxingabe beeinflusst wird.

Anhand der Kurve (Abb. 13) kann man folgende Aussagen treffen. Die mittlere Schlafneigungstendenz mit Helfergin verhält sich ab der 10. Minute vom Stadium B_0 deutlich fallend, um in der 60. Minute A_0 zu erreichen.

Die Mittelwertskurve der reinen Thiopentalnarkose ist von der 20. bis 40. Minute durch ein Nachschlafstadium gekennzeichnet. Das mittlere Schlafstadienniveau liegt mit $A_2 - B_0$ ungefähr eine Stufe höher als bei der Kontrollgruppe mit Centrophenoxin.

Dies zeigt sich besonders deutlich an der Säulendarstellung der Abb. 14. Die größten Differenzen in der Summe der gemittelten Schlafstadien fallen in den ersten 10 Minuten, sowie von der 20. bis zur 40. Minute auf.

Ein Gewöhnungseffekt war auszuschließen.

Ein umfassendes Bild von der Thiopental-Narkose und der Kombination mit Centrophenoxin vermittelt die automatische EEG-MITTEN-INTERVALL-Registrierung mit Hilfe des EEG-Analysators von Tönnies (Lösel 23).

Eine Versuchsperson hatte sich einer Narkose mit Thiopental 300 mg (Injektionszeit 35 sec) und einen Monat später der gleichen Narkose mit vorausgehender Centrophenoxin-Medikation (1g in 3 Minuten gleichmäßig injiziert) unterzogen.

Thiopental Versuch:

Unter Thiopental zeigt das EEG gegen Ende der Injektionszeit ein rasches Absinken in Schlaf- und tiefe Narkosestadien. Nahezu ebenso schnell erfolgt die Rückkehr in Schläfrigkeitsstadien - unter den zum Teil heftigen Schmerzreizen während der Blutentnahmen kurzzeitig sogar bis zur völligen Wachheit. Die Versuchsperson schläft jedoch umgehend wieder ein und verbleibt, abgesehen von leichten Schwankungen, eine halbe Stunde lang im B_1 -Stadium. Die Intervall-Analyse zeigt eine deutlich ausgeprägte Phase diffuser Aktivität gegen Ende der Injektionszeit, die auch beim Propanidid-Versuch - allerdings weniger deutlich - festzustellen ist.

Über der rechten Okzipitalregion gehört sie hauptsächlich dem alpha- und theta-Bereich, über der rechten Präzentralregion aber mehr dem alpha- und beta-Bereich an. Daraus entwickelt sich ein Band dicht gesetzter Punkte, das die langsamer werdende Aktivität repräsentiert. (Abb. 15) Ist in der ersten Minute das tiefste Narkosestadium durchschritten, werden die Schwingungen wieder rascher; die Amplituden kehren zur Ausgangshöhe zurück. In den sich anschließenden Nachschlafstadien findet sich das bekannte Streifenmuster, das sich durch Lückenbildung

im alpha-Rhythmus auszeichnet und durch die Amplitudenschwankungen mit gelegentlichem Unterschreiten der Ansprechschellen des Analysators verstärkt wird. Um die 30. Minute ist die Versuchsperson wieder wach. Im A_0 -Stadium fällt jetzt die gleichmäßige, kräftige alpha-Tätigkeit auf, deren Mittelwert bei etwas breiterer Streuung auch hier geringfügig erniedrigt ist.

Centrophenoxin - Thiopental - Versuch:

Während der Centrophenoxin-Injektion zeigt das EEG eine Phase vermehrter Aufmerksamkeitszuwendung. Centrophenoxin reizt die Gefäßwand erheblich und führt zu dementsprechenden Schmerzen. Der Narkoseverlauf entspricht dem Versuch ohne Centrophenoxin. Die ausklingenden Narkosestadien zeigen jedoch über der okzipitalen Region einen höheren Anteil an beta-Aktivität. (Abb. 16) In den Nachschlafstadien um B_1 fällt die gleichmäßig stabile EEG-Amplitude mit dem kräftigen Anteil an langsamer Aktivität im unteren theta- und oberen delta-Bereich auf. Bereits in der 18. Minute nach Narkosebeginn ist das Ausgangsverhalten A_0 wieder erreicht.

Das Stadium der vermehrten Aufmerksamkeitszuwendung erkennt man in der Tönnies-Analyse nur undeutlich über der präzentralen Region. Nach Narkosebeginn sinkt die Aktivität mit steigenden EEG-Amplituden in langsamere Frequenzbereiche. Bald erwacht die Aktivität der Neurone wieder und über beiden Regionen sieht man einen hohen Anteil von beta-Wellen. Im folgenden Nachschlaf fällt die gleichmäßig hohe Amplitude auf. Der nur wenig hervortretenden alpha-Aktivität überlagert sich ein gewisser Anteil an beta-Aktivität, die allmählich langsamer wird und

dabei schwindet. Auch das Frequenzband zwischen 2 und 6 Hz ist deutlich ausgebildet. Nach dem Erwachen in der 18. Minute liegt der Mittelwert des alpha-Rhythmus geringfügig unter dem Ausgangswert, die langsamen Frequenzteile im EEG treten deutlich hervor.

Centrophenoxin weist im Hinblick auf die postnarkotische Phase einen überzeugenden Effekt auf.

I.1.5.2. Thiopental 5 mg/kg und Serumkonzentrat 500 ml (SK)

Die Proteinbindung hat sehr starken Einfluß auf die Wirkung der Narkotika.

Nur der freie Anteil ist für die narkotische Wirkung maßgeblich. Da aber ein Gleichgewicht zwischen Plasmaprotein gebundenem Pharmakon und ungebundenem Pharmakon besteht, wird eine iatrogen oder pathologisch bedingte Hyperproteinämie den Abbau bzw. die Elimination des Barbiturats verzögern. Damit kann man eine Verlängerung der postnarkotischen Phase erwarten. (32)
Untersuchungen von Doenicke und Huber (33) unterstützen diese auch von anderen Autoren gemachten Beobachtungen.

Latenzzeit, Zeit des primären Wirkungseintritts und maximale Wirkungsdauer unterscheiden sich kaum in den beiden Serien. Allerdings ist bereits bei der maximalen Wirkungsdauer eine signifikant längere Wirkungsphase bei der Kombination Serumkonzentrat und Thiopental 5 mg/kg KGW zu erkennen ($2 p > 0.001$) als bei der reinen Thiopentalnarkose gleicher Injektionsgeschwindigkeit und Dosis. Abb. 17

Narkoseende ($C_0 - C_0$):

- 26 -

5 mg/kg KGW	2,12 ± 0,26 min
" + SK	3,1 ± 0,35 min

Narkosephasen: 5 mg / kg KGW THP SK + 5 mg / kg KGW THP

LZ	0,40 min	5,10 %	0,32 min	1,63 %
PWD	0,17 min	2,17 %	0,10 min	0,51 %
MWD	0,88 min	11,20 %	1,30 min	6,63 %
AFZ	6,40 min	81,53 %	17,90 min	91,23 %

Das Abfluten zeigt auch je nach Serie eine andere Verlaufsscharakteristik. Die Versuchspersonen durchlaufen die verschiedenen Schlafstadien unterschiedlich.

	5 mg / kg KGW THP	SK + 5 mg / kg KGW THP
C_0	nach 2,1 ± 0,26 min p.i.	3,1 ± 0,35 min p.i.
B_0	" 3,5 ± 0,9	" 6,28 ± 2,9 "
A_1	" 6,3 ± 3,2	" 17,8 ± 8,1 "

Die starke Streuung ist besonders in den flacheren Schlafstadien durch die individuellen Verhaltensunterschiede bedingt. Je tiefer die Schlafentiefe, desto weniger kommt das Individualverhalten zum Ausdruck.

Tab. 2 verdeutlicht die relative Häufigkeit der durchlaufenden Schlafstadien pro 50 Minuten Gesamtableitung.

	THP	SK + THP
E	0,83 ± 1,32 min	0,80 ± 0,65 min
D	2,15 ± 1,45 min	3,46 ± 0,65 min
C	1,16 ± 0,79 min	1,86 ± 0,65 min
B_2	1,16 ± 1,0 min	0,27 ± 0,5 min
B_1	2,66 ± 2,0 min	6,38 ± 4,6 min
B_0	6,32 ± 9,7 min	11,65 ± 3,2 min
A_2	5,65 ± 6,3 min	11,45 ± 9,5 min
$A_1 - A_0$	80,0 ± 16,5 min	64,0 ± 12,4 min

Mit Ausnahme des Stadiums B_2 lassen alle übrigen Schlaf- und Ermüdungsstadien ein längeres Verweilen nach der Infusion von Serumkonzentrat erkennen, so daß das Ausgangsverhalten $A_1 - A_0$ innerhalb des festgelegten Zeitraumes von 50 Minuten signifikant gegenüber der reinen Thiopentalnarkose vermindert ist.

Latenzzeit und Dauer des primären Wirkungseintritts werden als Gesamtzeit von Beginn der Injektion bis Erreichen der Schlaf tiefe C_0 dargestellt.

Für das Gelingen der kombinierten Inhalationsnarkose Thiopental und Methoxyfluran erweist sich das zusätzliche Angebot von Lachgas-Sauerstoffgemisch (6 : 2 l/min) als unbedingt erforderlich, da Methoxyfluran verzögert anflutet und die Versuchspersonen etwa in der 2. und 3. Minute p. i. durch Methoxyfluran bedingten Husten erwachen.

Hustenreiz tritt in vergleichbaren Einleitungen mit Propanidid ebenso häufig auf und kann nicht als artspezifisch für Thiopental angesehen werden. Die vergleichenden Beobachtungen mit der Propanidid-Methoxyfluran Kombination erfolgen unter der Propanidid-Darstellung.

Darstellung der Narkosephasen: (21)

a) Versuchsgruppen (Abb. 18)

- a) Thp 5 mg/kg Methoxyfluran 1,5 Vol % über 10 min
- b) Thp 4 mg/kg Methoxyfluran 1,0 Vol % bis zur 80. Sekunde, in der 3. Minute wird 1,5 Vol % erreicht
- c) Thp 3 mg/kg Methoxyfluran 0,5 Vol %, alle 15 sec Erhöhung um 0,1 Vol %, ab der 80. sec alle 20 sec; in der 80. sec wird 1,0 Vol %, in der 3. Minute 1,5 Vol % erreicht.

Zeiten (Abb. 19)

LZ + PWD		MWD		AFZ	
a) 0,40 min	0,74 %	43,23 min	80,20 %	10,30 min	19,06 %
b) 1,33 min	2,19 %	26,70 min	44,00 %	32,65 min	53,81 %
c) 0,92 min	1,64 %	0,58 min	1,03 %	43,00 min	76,83 %
		7,20 min	12,80 % (Schlaf tiefe kleiner C_0)		
		4,30 min	7,70 %		

Dieses Einzelbeispiel zeigt ein durchgehendes Narkosestadium mit mitteltiefen Schlaftiefen, die auch nach Absetzen des Inhalationsnarkotikums bis zur 45. Minute anhalten.

Bei der Inhalation ist nach Rückgang der raschen, durch Thp bedingten Aktivität eine Zunahme langsamer Wellen deutlich sichtbar.

Die Schmierkurve zeigt die Zunahme der Amplituden, die Integration die Verlagerung der Frequenzen zum langsamen Bereich besonders deutlich.

Das Ausmaß dieser Veränderungen übertrifft jene nach Propanidid und Methoxyfluran und dürfte auf die Einleitung mit Thiopental zurückzuführen sein.

Versuch b) Abb. 21

Das Anfluten des Einleitungsnarkotikums erfolgt langsamer. Das liegt jedoch - da es sich nur um eine Versuchsperson handelt - im individuellen Spielraum. Während beim Versuch mit 5 mg/kg Thiopental und Methoxyfluran über 15 Minuten eine Schlaftiefe von $D_1 - 2$ gehalten werden kann, sinkt in dieser Narkose nach einem kurzen Gipfel bei D_1 die Schlaftiefe auf Werte um C_0 ab. Bis zum Ende der ersten Stunde schwankt die Ermüdungsbereitschaft um Stadien von B_0 ($B_1 - A_1$). In der zweiten Hälfte der zweiten Stunde kommt es noch einmal zu leichten Schlafstadien (B_1), bis zur 4. Stunde werden Ermüdungsstadien von A_2 festgestellt.

Versuch c) Abb. 21

In dieser Narkose sinkt die Schlaftiefe der Versuchsperson unter das für chirurgische Eingriffe erforderliche Stadium C_0 ab auf A_1 -Stadien, um nach etwa 2 Minuten wieder C_0 zu erreichen. Nach langsam abfallenden Schlaftiefen kommt es

nach 57 Minuten zum Ausgangsverhalten. Der zweite Narkosegipfel ist durch das langsam anflutende Methoxyfluran verursacht. Bedeutungsvoll erscheint in diesem Zusammenhang, daß auch bei der Einleitung mit Propanidid die Schlaftiefe bei entsprechender Methoxyfluran-Inhalation unter C_0 absinkt, dabei aber nur kurzfristig bei B_1 verweilt. (Siehe I.3.4.4.) Die Erklärung ist in beiden Fällen in der zeitlichen Inkongruenz der beiden Hauptwirkungen zu sehen. Dabei bietet Propanidid durch die spezifische Hyperventilationsphase die Möglichkeit zu schnellerem Anfluten des Inhalationsnarkotikums.

Der Narkoseverlauf läßt sich in folgende Narkosephasen einteilen: Abb. 22 (4,8)

	LZ + PWD			MWD		AFZ	
250 mg	2,17 min	14,80 %		0,66 min	4,53 %	11,86 min	80,62 %
500 mg	1,92 min	4,27 %		2,99 min	6,91 %	44,95 min	88,57 %

Das Anfluten der Narkose erfolgt bei beiden Dosierungen sehr rasch. Bei der 250 mg-Serie findet sich in der Regel schon nach 20 sec (nach Injektionsbeginn) eine etwas vermehrte Unregelmäßigkeit bzw. flachere Grundtätigkeit im EEG! Bei der Applikation von 500 mg Thiobutabarbital setzt 1 Minute nach der Injektion ein anfluten-der leichter bis mäßiger Narkoseeffekt ein, mit einem Maximum der langsamen Tätigkeit etwa 2 1/2 bis 3 Minuten nach Injektionsbeginn.

Nach 2 Minuten kennzeichnen diffuse 5 - 7/sec und überlagernde rasche 14/sec das Bild.

Nach zweieinhalb Minuten finden sich in einigen Fällen unregelmäßige 2 - 3/sec, nach 3 Minuten gruppierte delta-Wellen. Die Dauer des delta-Wellen-Maximums beträgt eine halbe Minute.

Die gesamte maximale Wirkungsdauer ist mit etwa 3 Minuten knapp fünf mal länger als bei der 250 mg-Serie.

Das Abfluten zeigt sich bei beiden Dosierungen in der 3. und 4. Minute durch langsame, kleine, zentrale beta-Wellen an.

In der Regel ist bei der 250-mg-Dosis das annähernde Ausgangsverhalten in der 5. Minute erreicht: bei der 500 mg-Serie zeigen nur wenige Versuchspersonen gleiches Verhalten.

Die meisten Probanden weisen bis zur 10. Minute wechselnde Tätigkeit mit zeitweilig flacher Grundtätigkeit und beta-Wellen auf. Rege alpha-Wellen-Tätigkeit im Sinne des Ausgangsverhaltens kam bei der 500 mg-Serie erst nach über einer

halben Stunde mit den entsprechenden Regel- und Unregelmäßigkeiten zustande.

Die bis zu einer Stunde anhaltende alpha-Tätigkeit geht in der 2. Stunde wieder in deutliche Schlafstadien über.

Parallel dazu kann man auch bei der 250 mg-Serie ein Absinken des Wachheitsgrades erkennen, wobei es ebenfalls nach 1, vor allem aber nach 2 und 4 Stunden zu Unregelmäßigkeiten und Ermüdungsstadien kommt. Nach 8 Stunden lassen sie sich ebenso feststellen.

Damit verbunden ist eine zeitweilige Amplitudenabnahme der relativ regelmäßigen alpha-Tätigkeit. Bei der 500 mg-Serie kommt es nach relativ stark von hohem alpha-Rhythmus beherrschten Intervallen zu tieferem Absinken in leichte Schlafstadien. In der 8. Stunde finden sich allerdings auch nur noch Ermüdungsstadien.

Der Genuß eines halben Liters Bier führt weder bei der 250 mg-Dosierung nach 12 Stunden, noch nach 24 Stunden bei der 500 mg-Reihe zur Abweichung des EEG gegenüber dem Ausgangsverhalten.

Vergleichende Untersuchungen mit psychodiagnostischen Testmethoden, die im Rahmen dieser Arbeit nicht näher besprochen werden, zeigen jedoch unmittelbar nach Alkoholgenuß eine Leistungseinschränkung.

I.2.2. Vergleich der Thiobutabarbital- und Thiopental-Wirkung:

- 33 -

250 mg-Serie:

	LZ + PWD		MWD		AFZ	
Thp	1,68 min	8,50 %	1,40 min	7,10 %	16,70 min	84,40 %
Thbb	2,17 min	14,80 %	0,66 min	4,53 %	11,81 min	80,62 %

500 mg-Serie:

Thp	1,04 min	1,13 %	5,31 min	6,25 %	111,30 min	92,62 %
Thbb	1,92 min	4,27 %	2,99 min	6,91 %	44,95 min	88,57 %

In beiden Dosierungen schneidet Thiobutabarbital besser ab. Das Anfluten dauert zwar etwas länger, die maximale Wirkungsdauer ist etwa um die Hälfte kürzer, doch wird in der Praxis ohnehin keine alleinige Narkose mit dem Barbiturat durchgeführt. Als besonders günstig könnte man ansehen, daß die Abflutzeit wesentlich geringer ist bei Thiobutabarbital.

Untersuchungen von Doenicke et al. (4,8) haben jedoch gezeigt, daß es unter Thiobutabarbitalwirkung zu häufigeren und intensiveren Nachschlaf- und Ermüdungsstadien kommt als nach Anwendung von Thiopental. Die obengenannten scheinbaren Vorzüge lassen sich auch durch psychodiagnostische Tests stark in Frage stellen, da die dabei kontrollierte Leistungsfähigkeit nach Thiobutabarbitalnarkose geringer ist als nach Thiopentalmedikation.

Die Leistungseinschränkung nach Thiobarbituraten und Alkoholgenuß (1/2 l Bier nach 12 Stunden bei der 250 mg-Dosierung und nach 24 Stunden bei der 500 mg-Dosierung) zeigt sich bei 50 % der Probanden in mittleren Ermüdungsstadien, bei 25 % in leichten Ermüdungsstadien und bei den restlichen 25 % in keinen signifikanten Veränderungen.

Die EEG-Kontrollen lassen jedoch keine signifikanten Veränderungen nach Alkoholgenuß zu.

Propanidid steht als intravenöses Kurznarkotikum seit 1965 zur Verfügung.

Chemisch ein 3-Methoxy-4 (N,N-Diäthylcarbamoyl-methoxy)-phenylelessigsäure-n-propylester, wird es mit dem Lösungsvermittler Cremophor EL zum Einleiten von Halothane-Lachgas-Sauerstoffnarkosen, von Neuroleptanalgesien und als Mononarkotikum eingesetzt.

Doenicke et al. haben dieses barbitursäurefreie Präparat seit 1965 auf erwünschte und unerwünschte Wirkungen untersucht.

I.3.1. (7)

Um die ausreichende Narkosedosis festzustellen, hat man sich zunächst mit einer Ausgangsdosis von 250 mg (= 3,3 mg/kg KGW) in 30 sec herangetastet. Allein diese Menge führte nur zu leichter Benommenheit und Parästhesien in beiden oberen und unteren Extremitäten.

Eine einmalige Nachinjektion nach 4 1/2 Minuten erzielte dann eine 2 Minuten und 5 Sekunden dauernde Narkose.

In einem zweiten Versuch wurde die Injektionsgeschwindigkeit der beiden Teilmengen von je 250 mg von 30 auf 10 Sekunden herabgesetzt. Ferner wurde die Nachinjektion der zweiten Teilmenge schon nach 2 Sekunden vorgenommen. Damit war eine sofortige 2 Minuten und 2 Sekunden lange Narkosedauer zu erzielen.

In den beiden anschließenden Versuchen wurde statt der beiden Teilmengen sofort die Gesamtdosis injiziert. Ferner erschien die Erhöhung der Initialdosis von 250 mg auf 350 mg angebracht.

Diese Versuche haben ergeben, daß eine tiefe Narkose, in der das Narkosestadium III erreicht wird, durch eine Initialdosis von 500 mg zu erzielen ist.

- 35 -

Eine Verlängerung der Narkosedauer wird dabei nicht beobachtet. Weiterhin scheint in diesen Versuchen die Narkosedauer vom Körpergewicht der einzelnen Versuchspersonen nicht abhängig zu sein.

Für ein Körpergewicht zwischen 60 und 85 kg ergibt sich daraus eine erforderliche Dosis von 6 - 10 mg/kg KGW.

Zusammenstellung der Anfangsversuche:

1) 250 mg in 30 sec	Benommenheit, Parästhesien
2) 250 mg/30 sec + Nachinjektion nach 4 1/2 min v. 250 mg	Narkose für 2 min, 5 sec
3) 2 Dosen von 250 mg in jeweils 10 sec, Zeitabstand 2 sec	Narkose für 2 min, 2 sec
4) 500 mg Gesamtdosis	Narkose

Resultat: erforderliche Dosis 6 - 10 mg/kg Körpergewicht KGW

Die Versuchsserien mit insgesamt 43 Versuchspersonen lassen folgende Narkosephasen unterscheiden:

LZ + PWD	MWD	AFZ
0,97 min 4,40 %	2,75 min 16,82 %	16,19 min 78,80 %

Das Ausgangsverhalten wird nach 19,91 min erreicht. (7,8)

Spätere Versuchsreihen: (20, 22, 23)

LZ + PWD	MWD	AFZ
0,43 min 3,23 %	3,21 min 24,20 %	10,46 min 72,70 % (20, 22)
0,42 min 3,66 %	3,28 min 28,60 %	8,03 min 67,74 % (23)

Bei der ersten Versuchsreihe mit 16 Versuchspersonen beträgt die Gesamtnarkosedauer 14,10 min, 11,73 min werden von der folgenden mit 2 Versuchspersonen erreicht (23). Abb. 23

Bemerkenswerterweise findet auch bei Propanidid das individuelle Verhalten seinen stärksten Ausdruck während des Abflutvorgangs. Die geringe Anzahl der Versuchspersonen bei der letzteren Gruppe bietet allerdings keine allzu aussagekräftige Mittelung. Sie sind allerdings entscheidend für die Vergleichsuntersuchungen ohne die Magensonde, die von den Probanden als äußerst störend empfunden worden ist.

I.3.2. Propanidid 7 mg/kg Injektionszeit 20 sec
(ohne Magensonde) Abb. 23

LZ + PWD		MWD		AFZ	
0,45 min	1,17 %	3,17 min	8,24 %	34,60 min	90,59 % (20)
0,45 min	1,48 %	3,20 min	10,50 %	26,80 min	88,02 % (23)

Damit wird der störende Einfluß der Magensonde auf die Gesamtnarkosedauer deutlich. Während die gleichen Versuchspersonen das Ausgangsverhalten nach Narkosen mit Magensonde bereits nach 10,46 Minuten (20) bzw. 8,03 Minuten (23) erreichen, dauern Ermüdungsstadien bei der Serie ohne Magensonde wesentlich länger an.

Nach Lösel bietet das EEG nach Beginn der i.v.-Injektion des Kurznarkotikums Propanidid ein flüchtiges Stadium rascher Aktivität, das die beginnende Wirkung anzeigt. Es folgt ein nahezu abrupter Übergang in eine hohe, langsame Tätigkeit, entsprechend der zunehmenden Narkosetiefe. Nach wenigen Minuten klingt die Narkose aus, das EEG kehrt bei der Mehrzahl der Untersuchten zum Ausgangsverhalten zurück.

Bei einer Versuchsperson (Abb. 31) kommt es im Anschluß an die Narkose zu einem längeren Verweilen in Ermüdungsstadien, die in der Regel kaum die elektroenzephalographischen Veränderungen von flüchtigen Vigilanzschwankungen mit

Übergang in Schläfrigkeitsstadien überschreiten. Die graphische Darstellung der Schlaftiefe demonstriert den raschen Eintritt der Narkose. Wenn man annimmt, bei einer klinisch-operativ ausreichenden Narkose müsse mindestens die Schlaftiefe C_0 unterschritten sein, so ergibt sich nach Injektion von 7 mg Propanidid/kg Körpergewicht eine Narkosedauer von 2,5 - 4 Minuten.

Nach dem Ausklingen der Narkose besteht nahezu durchwegs normales Wachverhalten; neuerliche Schläfrigkeitsstadien sind nur in einem Fall zu erkennen.

Die simultan mit dem EEG von einer bipolaren Abteilung rechts zentral-okzipital (Ableitung 6 - 10) mit kleinem Papiervorschub (1 cm/min) aufgezeichnete Intervallanalyse zeigt übereinstimmend mit der durch visuelles Abschätzen ermittelten Schlaftiefenkurve die rasche Veränderung der Muster des Frequenzgemisches. Bei der Narkoseeinleitung tritt eine nur wenige Sekunden anhaltende Phase rascher, weit in den beta-Bereich streuender Aktivität auf, deren Amplitude etwas vermindert ist. Anschließend setzen ohne deutlichen Übergang langsamer werdende Wellen sehr hoher Amplitude ein, deren Frequenzen zuletzt zwischen 2 und 6 Hz liegen. Bei Betrachtung der Analysenkurven gewinnt man den Eindruck, als hätte sich dieses Frequenzband förmlich aus dem alpha-Band entwickelt. (Abb. 31)

Mit ausklingender Narkose werden die Amplituden des EEG-Signals geringer; gleichzeitig spreizt sich das Band der Hauptfrequenzen zu rascherer Aktivität. Gegen Ende der Narkose (C_0) liegen die im EEG vorherrschenden Frequenzen nahezu gleichmäßig zwischen 5 und 20 Hz. Parallel mit der Rückkehr zum Wachverhalten nähern sich die

Signalamplituden ihrer normalen Höhe.

Dabei formen sich aus dem beschriebenen, fast homogenen Analysenbild Bahnen dominierender Frequenzen heraus. In dem Maße, wie die rasche Aktivität schwindet, formieren sich die übrigen Bänder. Letztlich bietet sich das gewohnte Analysenbild des Wachverhaltens, mit Dominanz der alpha-Aktivität. Genauere Betrachtung zeigt allerdings, daß deren Mittelwert im Vergleich zum präanarkotischen Wachstadium etwa um 1 Hz tiefer liegt und ihr Bereich breiter gestreut ist. Auch erscheinen die langsamen Frequenzäquivalente stärker betont.

Sowohl bei spontanen Schläfrigkeitsstadien, wie auch bei der vermehrten ängstlichen Spannung zur Zeit der Blutentnahmen ist deutlich eine Lückenbildung im alpha-Rhythmus zu erkennen. Die Analyse der rechten Präzentralregion (Abl. 4 - 6) und noch deutlicher die parieto-okzipitale Ableitung (8 - 10) stimmen im wesentlichen mit dem Verlauf der ersten simultanen Analyse überein. Es werden jedoch regionale Unterschiede sichtbar.

Der Vergleich der präzentralen mit der okzipitalen Analyse zeigt zwischen der alpha-Wellenblockade bei vermehrter Aufmerksamkeitszuwendung und der bei Schläfrigkeit Unterschiede in der regionalen Frequenzverteilung. Bei vermehrter Aufmerksamkeit nimmt die alpha-Diffusion nach präzentral ab (Abb. 33), in den Schläfrigkeitsstadien ist die alpha-Wellenblockade über beiden Regionen annähernd gleichzeitig und gleichmäßig.

In der rechten Okzipitalregion ist die Änderung des Wachheitsgrades sehr deutlich zu erkennen (bei enger bipolarer Ableitung). Die rechte läßt hingegen den Wechsel in der raschen Tätigkeit und die dort physiologischerweise auftretenden Schwankungen der Frequenzanteile im hö-

heren Bereich betonter zum Ausdruck kommen.

Dieses Beispiel weist auf die Bedeutung simultaner Analysen mehrerer Regionen hin, insbesondere, wenn es um Untersuchungen über den Angriffspunkt zentral wirkender Pharmaka geht. Auch ein Stadium vermehrter Aufmerksamkeitszuwendung ist kaum an der Analyse einer einzigen Region zu erkennen, will man nicht dem Befund einer, gegenüber dem Ausgangsverhalten verminderten Amplitude bei sonst annähernd gleichem Analysenmuster eine zu gravierende Bedeutung beimessen.

Eine gute Korrelation zwischen der Dynamik der EEG-Amplituden und der Tiefe der Narkose wird offenkundig, wenn man die EEG-Schmierkurve mit dem Verlauf der visuell abgeschätzten Schlaf-tiefenkurve vergleicht.

Die Versuche ohne Magensonde weisen im EEG keine gegenüber den Versuchen mit Magensonde abweichenden Besonderheiten auf.

Propanidid 5 mg/kg, Injektionszeiten 10, 60 und 100 sec:

	LZ		PWD		MWD		AFZ	
10"	0,38	3,72	0,10	0,98	1,14	11,2	8,54	84,10
60"	0,64	6,28	0,29	2,84	1,35	13,2	7,89	77,68
100"	0,71	6,88	0,86	8,40	1,05	10,3	7,63	74,42
	min	%	min	%	min	%	min	%

Bei der 10" Injektion erfolgt nach raschem Wirkungseintritt eine kurze tiefe Narkose (Abb. 24). In der Tabelle 2 sind Mittelwerte und Signifikanzberechnungen in Sekunden für die Wirkungsphasen nach Propanidid angegeben. Nach der 100 sec Injektion wird mit D_1 ein leichteres Narkosestadium erreicht, das mit 63 Sekunden kürzer dauert als das tiefere D_2 -Stadium nach der 60 sec-Injektion mit 81 Sekunden Dauer.

Entsprechend der langen Anflutzeit von 94 sec ist die Zeit bis zum Wirkungseintritt (Beginn des wirkungsmaximums) 3 mal länger als nach der 60 sec-Injektion und sogar 8 mal länger als nach 10 sec- Injektion.

Tab. 2: Mittelwerte und Signifikanzberechnung der Narkosephasen: (35)

	LZ	PWD	MWD	AFZ
10 sec				
6 Vpn	22,6"	6,1"	68,6"	512,5"
60 sec				
6 Vpn	38,5"	17,5"	81,0"	473,3"
	p 0,001	p 0,025	p 0,5	p 0,6
100 sec	42,25"	51,7"	63,25"	457,7"
8 Vpn	p 0,95	p 0,005	p 0,05	p, 0,18

Bei zwei Versuchspersonen fiel eine Abweichung vom normalen Verlauf der Narkose auf.

Eine Person hatte in der 1. Minute nach der 10 sec-Injektion eine starke Rötung im Gesicht, am Hals

und im oberen Brustbereich. Hinzu kam eine 3-minütige Hyperexcitation mit einem kurzen Streckkrampf und starkem Blutdruckabfall. Danach erfolgte rasche spontane Normalisierung. Die Narkosestadien waren tiefer und länger als bei den übrigen Versuchspersonen derselben Gruppe. 3 Wochen später zeigte der gleiche Proband bei der 60 sec-Propanidid-Injektion außer einer mäßigen Gesichtsrötung keine weiteren Abweichungen vom Narkoseverlauf der anderen Versuchspersonen.

Bei der Untersuchung der Serumcholinesteraseaktivität zeigte sich diese von der 1. bis zur 20. Minute gegenüber dem Kollektiv vermindert. Noch stärker war das Enzym nach der 60"-Injektion gehemmt (25 %). Abb. 27

Die Propanididkonzentrationen im Serum lagen ab der 10. Minute zu allen Abnahmezeiten bei beiden Narkosen durchschnittlich mit 6 gamma/ml signifikant über der durchschnittlichen Propanididkonzentration des Kollektivs (Abb. 25).

Bei der zweiten Versuchsperson verlief die Narkose sehr flach und war von kurzer Dauer. Die Lipoproteinelektrophorese zeigte eine Hyperlipoproteinämie vom Typ IV mit verstärkter beta-Bande und deutlich verstärkter prä-beta-Bande (Triglyzeride 435 mg %).

Die Vermehrung dieser Proteinanteile im Serum bewirkte eine höhere Bindungsrate des Propanidids an die Serumproteine (Abb. 26).

Im Kollektiv war während der ganzen Versuchsdauer nur ein Drittel der Propanididkonzentration gegenüber dieser Versuchsperson zu messen.

Die Serumcholinesteraseaktivität war im Kollektiv vermindert.

Dies könnte man auf einen normalen Plasmaproteinanteil und damit gegenüber einer Hyperlipoproteinämie höheren freien Propanididanteil zurückführen.

Die Wirkungsphasen und der Abbau von Propanidid werden überwiegend durch zwei Faktoren bestimmt. Cholinesterasen im Serum und in der Leber (10,60), sowie Aliesterasen der Leber hydrolysieren Propanidid. Nach Pütter überwiegt der Anteil der Aliesterasen an der Propanididhydrolyse (61).

Eine Aktivitätsminderung dieses Enzymkomplexes weist auf eine kompetitive Hemmung durch Propanidid hin. In vitro wurde in den ersten 3 - 6 min während des Abfalls der Propanididkonzentration im Serum eine verminderte Serumcholinesterase gemessen. (Abb. 25)

Ihr annähernd linearer Verlauf in den ersten Minuten läßt eine Enzym-Substratbeziehung 1. Grades annehmen, die nach Michaelis-Menten auf eine Substratsättigung des Enzyms zurückzuführen ist.

Mit den hier verwendeten Propanididkonzentrationen dürfte der Sättigungsgrad der Serumcholinesterase erreicht worden sein.

Die Injektionsgeschwindigkeit bestimmt den in der 1. Minute ermittelten Ausgangswert der Serumkonzentration von Propanidid und den steilen Konzentrationsabfall.

Bei langsamer (60- und 100-sec) Injektion bestehen höhere Ausgangswerte von 16 bzw. 17,3 gamma/ml. Bei rascher 10 sec-Injektion ist dagegen der Ausgangswert in der mit 12,3 gamma Propanidid/ml in der ersten Minute niedriger und sinkt nach 1 Stunde auf Null.

Kurz erklärt ähnliche Befunde aus tierexperimentellen Untersuchungen durch die verschieden starken Bindungen des Propanidids an Proteine bei unterschiedlichen Injektionsgeschwindigkeiten. (62)

Nach der 10 sec-Injektion ist der prozentuale Anteil der Proteinbindung von Propanidid infolge einer kurzen hohen Konzentrationsschwelle anfangs geringer als bei der langsamen 60- und 100-sec-Injektion. Der größere freie Anteil kann schneller

hydrolysiert werden und auch schneller in andere gut durchblutete und quantitativ überwiegende Organe abfluten. Auf eine schnelle Diffusion des Wirkstoffs haben schon 1965 Duhm und Mitarbeiter (63) hingewiesen.

Der ungebundene Propanididanteil passiert zudem die Leber und kann von der in den Lebermikrosomen lokalisierte Esterase hydrolysiert werden, die eine 15-mal größere Umsatzrate für Propanidid besitzt als die Serum-cholinesterase. (60)

Die höheren Serumkonzentrationen nach den langsamen Injektionen beruhen damit auf den höheren, der Hydrolyse nicht zugänglichen Protein-gebundenen Propanididanteilen.

I.3.4 Kombinationsnarkosen:

- 44 -

I.3.4.1. Diazepam und Propanidid:

Hierbei ist Propanidid mit 7 mg/kg KGW und Diazepam mit 0,7 mg/kg bzw. 0,14 mg/kg zur Anwendung gekommen. Abb. 28

Versuche mit Magensonde: Diazepam, Propanidid						Säule:
0,49	3,09	4,63	29,20	10,75	67,71 (20, 23)	1

Versuche ohne Magensonde: Diazepam, Propanidid						
0,45	1,17	3,17	8,24	34,60	90,59 (20)	2
0,32	1,27	3,32	13,17	21,60	85,50 (23)	3

reine Propanididversuche:

mit Magensonde (23)						
0,42	3,66	3,28	28,60	8,03	67,74	4

ohne Magensonde (23)						
0,45	1,48	3,20	10,50	26,80	88,02	5

Die Ergebnisse der Kombinationsnarkosen verdeutlichen rein zeitlich eine Verlängerung der Gesamtnarkosedauer - bei der Kombination mit Magensonde 15,87 Minuten, bei der Kombination ohne Magensonde 38,22 und 24,24 Minuten.

Die Narkosephasen bis zum Erreichen der maximalen Schlaf tiefe bleiben von Diazepam unbeeinflusst.

Zieht man die reinen Propanididversuche zum Vergleich heran, so stellt man fest, daß auch hier die Magensonde die Gesamtnarkosedauer durch die im Vergleich zum Versuch ohne Magensonde enorm verkürzte Zeit des Abflutens beeinflusst. Damit weichen die Propanidid- und Kombinationsnarkosephasen zeitlich gesehen nicht signifikant voneinander ab. Die Schlaf tiefenkurve

Zeigt jedoch, daß das Ausgangsverhalten bei der Kombinationsnarkose ohne Magensonde nicht erreicht wird und die Versuchsperson nach der letzten Blutentnahme mit Erreichen von $B_1 - 2$ wieder in tiefere Schlaf- und Ermüdungsstadien fällt. Dies ist bei der Propanididnarkose ohne Magensonde nicht der Fall. Es kommt nach Erreichen des Ausgangsverhaltens weder zu Schlaf- noch zu Ermüdungsstadien. Abb. 29 - 36

Damit wird deutlich, daß unangenehme Reize sehr starken Einfluß auf den Abflutvorgang und damit auf die Gesamtnarkosedauer ausüben. Die tieferen Schlafstadien sind jedoch eindeutig auf den Einfluß des Diazepam zurückzuführen.

Lösel hat in seiner EMIR-Untersuchung die Wirkung der Kombination von Diazepam (0,14 mg/kg) und Propanidid (7mg/kg) auf den Schlafstiefenverlauf untersucht.

"Im EEG dominieren nach Injektion dieser Kombination zunächst die bei Propanidid beschriebenen Veränderungen. Eine kurze Phase stark streuender, vornehmlich rascher Aktivität wird sogleich von höher und träger werdenden Wellen abgelöst. Haben sie ihre maximale Amplitude erreicht, differenzieren sie sich zunehmend. Sie nehmen stetig an Amplitude ab und gewinnen gleichzeitig an Schnelligkeit.

Im weiteren Verlauf lassen sich besonders die langsamen Schwingungen zwischen 1 und 3 Hz infolge relativer Amplitudenzunahme wieder deutlicher separieren, wobei ihre Häufigkeit insgesamt zum Ausgangswert zurückkehrt.

Im EEG bietet sich, während die Einschlafstadien durchschritten werden, erneut der bemerkenswerte auf das Diazepam zurückzuführende Anteil an raschen Wellenzügen, der langsam ausklingt.

Die bei den Blutentnahmen gesetzten Schmerzreize zwingen wenige Minuten später als bei der alleinigen Propanididgabe zur Rückkehr in den Wachzustand.

Ähnlich dem alleinigen Diazepam-Versuch, kommt es bei verschiedenen Versuchspersonen um die 40. Minute zu neuerlichen Ermüdungs- und Einschlafstadien, die bis zum Versuchsende anhalten.

Die Intervallanalyse bietet zu Beginn des Versuchs das vom Propanidid-Experiment gewohnte Bild.

Ein feiner Streifen, vornehmlich in den höheren Frequenzbereich streuender Punkte zeigt die initiale Wirkung der Injektion ab. Mit der rasch ansteigenden EEG-Amplitude werden die Wellen langsamer. Sobald aber die beherrschende Grundaktivität ihr Frequenzminimum erreicht hat, beginnt sich das Frequenzmuster zu beleben. Die Amplituden nehmen ab, raschere Frequenzen treten hervor.

Ein kräftiger Anteil des Frequenzgemisches überschreitet mit zunehmender Bandbreite den Bereich der alpha-Aktivität und streut weit in den Bereich der mittleren beta-Frequenz. Es resultiert ein Analysenbild ähnlich einem Kometenschweif (Abb. 30).

Ein Teil der Versuchspersonen verweilt anschließend noch wenige Minuten in leichten Nachschlafstadien. In dem Maß, wie die rasche Aktivität schwindet, erkennt man in den Analysen erneut die gewohnte Lückenbildung. Beim Übergang in den Wachzustand bildet sich aus dem zerstreuten Frequenzgemisch nur zögernd das signifikante alpha-Band heraus. Das Frequenzmittel der alpha-Aktivität liegt deutlich unter dem Ausgangswert - wie nach Propanidid. Zudem ist die Signalstabilität augenscheinlich verringert (Abb. 32)

Ein Vergleich der Analysen der drei Regionen unterstreicht nochmals das Überwiegen der raschen Aktivität in den präzentralen Regionen.

Obwohl man anhand des EEG, wie auch am Verhalten der Versuchsperson die Rückkehr in den Wachzustand feststellen konnte, läßt sich in den Analysen die Fortdauer der pharmakologischen Diazepam-Wirkung über längere Zeit nachweisen. (Abb. 36)

Besonders in der Analyse der präzentralen Ableitung fällt bei Wachheitsstadien nach Narkose der geringe Anteil an alpha-Rhythmen auf, wie er sich vergleichsweise beim Propanidid-Versuch durchwegs klar herausgebildet hat.

Mehrere Autoren haben Äthanol einen Einfluß auf den Proteinstoffwechsel zugesprochen. Trémolières et al. (1966) berichtet von Eiweiß- und Nukleinsäureverschleiß durch kleine regelmäßige Äthanol-dosen (64).

Weidemann (65), Breuer et al. (66) weisen darauf hin, daß die Serumcholinesterase-Aktivität bei verminderter Proteinsynthese eingeschränkt ist, was eventuell zu den Befunden von Doenicke und Dammert (22) Erklärung sein könnte.

Sie entstammen zwei Untersuchungsserien mit jeweils 7 mg Propanidid/kg KGW. Während des 14-tägigen Intervalls zwischen beiden Narkosen nahmen die Probanden je nach Körpergewicht abends 110 - 150 ml 38 Vol %igen Wacholderschnaps zu sich, nach der Widmarkschen Formel ein täglicher Blutalkoholspiegel von 0,8 Promille.

Mäßiger Bierkonsum war gestattet und wurde nicht zusätzlich berechnet.

Die durchschnittliche Narkosedauer ergibt mit Alkohol einen Wert von 3 Minuten und 38 Sekunden, ohne Alkohol dauert die Gesamtnarkosezeit etwas länger, nämlich 4 Minuten und 6 Sekunden.

Obwohl subjektiv der Eindruck entstanden ist, daß Reaktionsfähigkeit und Wiederansprechbarkeit bei den Versuchen mit vorheriger Alkoholbelastung früher erreicht sind, lassen die Hirnstromkurven und Intervallanalysen keine Unterschiede erkennen. (Abb. 37 - 40)

Da Propanidid im Serum zu 70 % an Protein gebunden vorliegt (Injektionszeit 20"), könnte bei einem Rückgang der Proteinsynthese nach Alkoholfuhr mehr freies Propanidid zum Abbau durch die Serumcholinesterase zur Verfügung stehen. und so eine schnellere Elimination ungebundenen Propanidids erreicht werden (Kurz 67).

Die Narkosephasen haben folgende Werte
ergeben: (Abb. 41)

- 49 -

Propanidid 7 mg/kg 20" Injektionszeit

LZ + PWD	MWD	AFZ	GND	Säule
0,39 min 4,35 %	2,73 min 28,4 %	6,14 min 67,25 %	9,27 min	1

Propanidid 7 mg/kg 20" Injektionszeit

(pathologischer Leberbefund)

0,27 min 3,4 %	2,83 min 35,4 %	4,9 min 60,28 %	8,00 min	2
----------------	-----------------	-----------------	----------	---

Alkohol + Propanidid 7 mg/kg

0,40 min 4,37 %	2,73 min 29,80 %	6,15 min 65,83 %	9,28 min	3
-----------------	------------------	------------------	----------	---

Alkohol + Propanidid 7 mg/kg (pathol. Leberbef.)

0,27 min 3,36 %	4,27 min 53,10 %	3,50 min 43,54 %	8,04 min	4
-----------------	------------------	------------------	----------	---

Doenicke et al. haben jedoch festgestellt, daß die Proteinbindung in vivo wegen der sofortigen Spaltung von Propanidid eine untergeordnete Rolle spielt (10).

Die Untersuchungen von Doenicke und Dammert (22) haben ferner ergeben, daß die Fermentaktivität im Rahmen des Meßfehlers vor und nach Alkoholbelastung etwa gleich hoch bleibt, abgesehen von einer geringen initialen Hemmung auch während der Narkose unverändert ist.

Remmer (68) spricht Inhibitoren auf den Medikamenten-Metabolismus einendiphasischen Verlauf zu. In einer frühen Phase behinderte Oxydationsmechanismen sind in einer zweiten Phase stark aktiviert. Weder vor, noch nach 14-tägiger Alkoholbelastung haben Doenicke und Dammert (22) eine Aktivierung des mikrosomalen Enzyms SChE im Gesamtergebnis feststellen können.

Die Schlafstiefen einer Versuchsperson (Be.Ro.), die zur Zeit der Narkosen unter erheblicher medikamentöser Belastung und Überbeanspruchung der Leber gestanden hat, sind gegenüber den

Normalwerten verändert. Entsprechend einer verminderten SChE-Aktivität nach Alkoholbelastung dehnen sich die Phasen der maximalen Wirkung deutlich länger aus (Abb. 42).

Die Narkosephasen nach Propanidid ohne Alkoholbestung zeigen auch bei dieser Versuchsperson keine gegenüber dem Durchschnitt abweichenden Befunde.

I.3.4.3. Prostigmin 0,5 mg - Propanidid 500 mg:
(7)

- 51 -

Narkosestadien: Abb. 43

LZ + PWD		MWD		AFZ		GND	
0,50 min	3,12 %	3,50 min	21,80 %	12 min	75,08 %	16.00 min	

In derselben Gruppe sind für die reine Propanidid-Narkose folgende Werte ermittelt worden:

0,97 min	6,92 %	2,75 min	19,60 %	10,28 m	83,48 %	14,00 min	
----------	--------	----------	---------	---------	---------	-----------	--

Die Mittelwertschlafstadienkurve vermittelt das rasche Anfluten der Narkose. Nach Prostigmin-Prämedikation dauert die Phase der maximalen Wirkung etwa 1 Minute länger.

Mit der Rückkehr zum Ausgangsverhalten, nach 16 Minuten ist die Gesamtnarkosedauer (GND) 2 Minuten länger als bei der reinen Propanidid-Narkose.

Die ausklingenden Stadien zeigen in der Grundtätigkeit eine leichte Labilität.

In den Mittags- und Nachmittagsstunden zeigen sich keine Ermüdungs- bzw. Nachschlafstadien. Auch eine Alkoholbelastung mit 1/2 Liter Bier ergibt keine Änderung der Hirnstromkurven. 24 Stunden nach dem Versuch ist das Ausgangsverhalten mit dem des Vortages identisch.

Die Versuchsperson¹¹ zeigt allerdings bis zu 2 Stunden nach Injektionsbeginn eine teilweise alpha-Reaktivierung, die über das Ausgangsverhalten hinausgeht (A_1); nach 12 Stunden treten vereinzelte flüchtige Aufmerksamkeitsschwankungen auf. Dies dürfte allerdings im Bereich einer physiologischen Streubreite liegen.

Versuchsperson¹³ hatte nach Prostigmin-Medikation einen Serumcholinesterase-Sturz von 185 u mol/ml auf 49 u mol/ml durchgemacht. Außer einem intranarkotischem Kreislaufkollaps ist auch im EEG eine verstärkte konstitutionelle

Labilität bis zu 24 Stunden nachweisbar.
Ermüdungsstadien nach 6 Stunden können auf
diese konstitutionelle Schwäche bezogen
werden.

1.3.4.4. Vergleich der Wirkung bei der Kombination mit den Inhalationsnarkotika "Halothane und Methoxyflurane": (7, 10)

Im Gegensatz zur Einleitung mit Thiopental ermöglicht Propanidid durch seine Hyperventilationsphase nach Injektionsbeginn ein vermehrtes Anfluten des Inhalationsnarkotikums. Damit läßt sich ein günstigerer Übergang der erforderlichen narkotischen Wirkungen erzielen.

Dies wird noch näher bei den einzelnen Versuchsgruppen ausgeführt.

Narkosestadien: (Abb. 44)

		LZ + PWD		MWD		AFZ		Säule
Prop	500 mg	0,39	1,30	2,86	9,54	26,75	89,16	H
Hal.	1 Vol %							
Prop	7 mg/Kg	0,45	2,26	17,60	87,80	1,90	9,94	M 1
Mfl	1,5 Vol %							
Prop	7 mg/kg	1,33	4,45	22,60	75,50	6,00	20,05	M 2
Mfl	1,0 Vol %							
Prop	7 mg/kg	0,33	2,45	3,07	19,03			
Mfl	0,5 Vol %			6,03	37,40 (C ₀)			
				5,70	35,30	1,00	5,82	M 3
		min	%	min	%	min	%	

Die Gesamtnarkosedauer beträgt für die Kombination Propanidid (500 mg) und Halothane (1 Vol %) 30 min, für Propanidid (7 mg/kg) und Methoxyfluran (1,5 Vol %) 20 min, für Propanidid und Methoxyfluran (Prop 7mg/kg, Mfl 1,0 Vol %) 16,13 min und für Propanidid (7 mg/kg) und Methoxyfluran (0,5 Vol %) 29,93 min.

Die Methoxyfluran-Konzentration ist bei 3 Versuchsgruppen unterschiedlich eingestellt. (Abb. 19) Gruppe 1 mit 8 Versuchspersonen hat Mfl mit einem

Gasgemisch von 1,5 Vol % Mfl über 10 Minuten kontinuierlich zugeführt bekommen. (Abb. 47)

Die 2. Versuchsgruppe hat in den ersten 80 Sekunden eine Mfl-Konzentration von 1,0 Vol % erhalten, die bis zur 3. Minute auf 1,5 Vol % gesteigert und bis zur 10. Minute beibehalten worden ist. Die Gruppe umfaßt 9 Versuchspersonen.

Die 3. Gruppe hat Methoxyfluran mit einer Anfangskonzentration von 0,5 Vol %, gemischt mit Lachgas und Sauerstoff im Verhältnis 6 : 2 l/min, inhaliert. Ab der 80. Sekunde ist 1,0 Vol % erreicht, mit der 3. Minute 1,5 Vol %.

Beispiele an einzelnen Versuchspersonen sind für die kollektiven Narkosebefunde typisch. Bei Propanidid und Mfl 0,5 Vol % kommt es ebenso wie bei der Einleitung mit Thiopental zu einer Phase, in der die Narkosetiefe unter C_0 absinkt und für chirurgisches Vorgehen nicht mehr ausreichend ist. (Abb. 19, 48, 49)

Dabei nimmt die Schlaftiefe bei der Einleitung mit Propanidid nur auf Stadien von B_1 ab, wogegen Thiopental zum Absinken in Ermüdungsstadien von $A_1 - 2$ führt, da Mfl vermindert anflutet. Bei der Thiopentalinjektion macht sich wohl auch die geringere Dosis von 3 mg/kg bemerkbar. (I.1.5.3.c)

Die Einleitung mit Propanidid und anschließende Inhalation von Mfl 1,0 Vol % weist in der Schlaf-tiefenkurve eine Rückkehr zu wechselnden Wachstadien nach der 25. Minute und im weiteren Verlauf bis zur 4. Stunde keine wesentlichen Schlafstadien auf.

Nach der Injektion von Thiopental 4 mg/kg und der dieser Versuchsgruppe entsprechenden Methoxyflurankonzentration beliben Schläfrigkeitsstadien bis zum Ende der 1. Stunde nach der Narkose bestehen. Sie setzen erneut bei der Kontrolle vor Ablauf der 2. Stunde ein, wobei die Schlaftiefenwerte bei entsprechenden

zeitgleichen Kontrollen mindestens um ein Stadium tiefer liegen als bei Propanidid-Einleitung. (Abb. 17, 19)

Bei der Kombinationsnarkose Thiopental 5 mg/kg und Mfl 1,5 Vol % ist nach Rückgang der raschen Thiopental bedingten Aktivität eine Zunahme langsamer Wellen deutlich sichtbar (Kugler). (Abb. 18)

Die Schmierkurve zeigt die Zunahme der Amplituden, die Integration die Verlagerung der Frequenzen zum langsamen Bereich besonders deutlich. Das Ausmaß dieser Veränderungen übertrifft jene nach Propanidid und Methoxyfluran und dürfte auf die Einleitung mit Thiopental zurückzuführen sein. Während bisher für die verzögerte Abflutung die physikalisch-chemischen Eigenschaften von Mfl verantwortlich gemacht worden sind, können Doenicke und Kugler und Laub (21) damit zeigen, daß eine verzögerte Abflutung immer nur nach der Kombination Barbiturat und Methoxyfluran besteht, bei der Kombination Propanidid und Methoxyfluran dagegen fehlt.

Da in der Klinik durch Hinzuziehen von Lachgas-Sauerstoff-Gemisch und Relaxantien die operative Situation erleichtert wird, muß die hohe Konzentration von 1,5 Vol % im $N_2 O/O_2$ - Gemisch nicht über längere Zeit beibehalten werden, um die erforderlichen Narkoseeigenschaften für Patient und Operateur zu erzielen.

Man kann daher in der Regel nach der 5. bis 6. Minute nach Inhalationsbeginn die Methoxyfluran-Konzentration wieder auf 1,0 bis 0,75 Vol % oder 0,3 Vol % senken. (Abb. 47)

Insgesamt wird deutlich, daß die durch Propanidid bedingte Hyperventilation das Inhalationsnarkotikum schneller anfluten läßt. Damit ist die Narkose gleichmäßiger. Der Abflutvorgang ist bei Propanidideinleitung wesentlich schneller als nach

Thiopental. Schlafstadien können nach Propanidid nicht mehr festgestellt werden.

- 56 -

Gegenüber der Inhalation von Halothane weist Methoxyfluran bei gleicher Injektionseinleitung mit Propanidid eine wesentlich kürzere maximale Wirkungsdauer, dafür jedoch einen für Operationen unbrauchbaren längeren Abflutvorgang auf. (siehe Narkosephasenübersicht I.3.4.4.) (Abb. 44, 45, 46)

Das Anfluten der Narkose erfolgt genauso rasch wie unter reiner Propanidid-Narkose. Binnen der 2. bis 3. Minute nach hoher, langsamer Tätigkeit erfolgt das Abklingen der Propanidid bedingten Tätigkeit. Plötzlich setzt rasche, oft diffuse beta-Tätigkeit ein, die als Halothan-Effekt zu werten ist. 2 - 3 Minuten nach Absetzen der Halothane-Beatmung setzt die Grundtätigkeit langsam wieder ein. Hierbei wird eine Phase mit etwas höheren und regelmäßigeren Wellen durchlaufen. Ferner zeigt eine kleine, rasche Tätigkeit ein flüchtiges Ermüdungsstadium an, das einem physiologischen Ermüdungsstadium sehr ähnlich ist. Es folgt Erholung, nach 35 Minuten p. Inj. ist die präanarkotische Grundtätigkeit wieder zu verzeichnen. Weitere Kontrollen zeigen das stabile Ausgangsverhalten, das auch durch eine Alkoholbelastung mit 1/2 Liter Bier nicht geändert wird.

I.4. Vergleichende Untersuchungen über
Methohexital und Ketamine: _

- 57 -

Ketamine führt zum Auftreten einer mittelhohen theta-Aktivität (Abb. 48)

Mit Beginn der 2. Minute wird eine Serie rhythmischer, bilateral-synchroner Komplexe aus langsamen und steilen Wellen sichtbar.

Sie dauert in der Regel $3\frac{1}{2}$ Minuten (Abb. 49) verläuft aber bei einer Versuchsperson verhältnismäßig kurz.

Rhythmik und Form dieser Komplexe erinnern an die EEG-Veränderungen, wie man sie bei akuten, toxischen Encephalosen beobachten kann (Kugler). Zwischen den Komplexen und nach ihrem Ausklingen dominiert in der Hintergrundtätigkeit unverändert mittelhohe theta-Tätigkeit (Abb. 50).

Nach den ersten Spontanbewegungen oder Weckreizen um die 15. Minute wird die theta-Tätigkeit niedrig. In der 25. Minute ändert sich meist das psychische Verhalten der Versuchspersonen. Ihre Kurven werden allgemein flach, sind bis zur 60. Minute jedoch weiterhin von theta-Wellen unterbrochen.

Bis zur 90. Minute nach der Injektion kann man das Ausgangsverhalten mit Blockade der okzipitalen alpha-Tätigkeit bei psychosensoriellen Reizen wieder feststellen. (Abb. 51)

Die Aufzeichnung bis zur 9. Stunde weicht nicht vom normalen Kurvenverlauf ab.

Methohexital zeigt demgegenüber in der 30. Sekunde das Eintreten von rascher und in der 45. Sekunde von hoher, langsamer Aktivität (Abb. 52). Die langsame Tätigkeit klingt nach wenigen Minuten wieder aus, doch kann bis zur 20. Minute kleine, rasche Aktivität oder weit streuende alpha-Tätigkeit bestehen bleiben.

In den späteren Kontrollen kommt bisweilen ein Nachschlafstadium vor (Abb. 53), wie bereits bei früheren Untersuchungen nach Thiobarbituraten und N-methylierten Barbituraten beschrieben.

Mit Ketanest erfolgen in diesen Versuchen weniger tiefe Narkosestadien als nach Methohexital. (Abb. 57)

Nach Methohexital erreichen die Versuchspersonen wesentlich schneller das Ausgangsverhalten (etwa 30 Minuten Gesamtnarkosedauer) als nach Ketamine (etwa 95 Minuten Gesamtnarkosedauer. Dabei ist das Ende der narkotischen Wirkung bei Ketamine nicht genau zu bestimmen.

Nach Methohexital fallen die Versuchspersonen im Durchschnitt in Schlafstadien von B-1.

Nach Ketamine wird im allgemeinen B-2 erreicht. In der Ketamine-Mittelwertskurve kommt allerdings nicht zum Ausdruck, daß einige Versuchspersonen auch ein Schlafstadium von C-2 erreichen. (Abb. 58) (Abb. 54, 55, 56)

Etwa 6 Stunden nach Injektionsbeginn kommt es bei beiden Narkotika zu neuerlichen, flüchtigen Schläfrigkeitsstadien. Abb. 56

- 59 -

Übereinstimmend mit Virtue und Mitarbeitern zeigen diese Beobachtungen als ungewöhnliches Kennzeichen der Ketamine-Wirkung eine kontinuierliche, monomorphe, langanhaltende, mittelhohe theta-Aktivität über der gesamten Konvexität (13).

Diese Aktivitätsform weicht von den Schemata bekannter Narkoseverläufe ab, zeigt erhebliche Unterschiede gegenüber den Narbiturateffekten und ist in ähnlicher Weise sonst nur bei Dehydrobenzperidol zu beobachten.

Nach Kugler (13) scheint die Injektionsgeschwindigkeit bei annähernd gleicher Dosis die Ursache für unterschiedliche EEG-Aktivität gegenüber den Befunden von Virtue zu sein. (69) Virtue hat bei keiner seiner 7 gesunden Versuchspersonen eine Ablauffolge rhythmischer Komplexe beschrieben, wie sie in diesen Untersuchungen bei allen Versuchspersonen festgestellt worden sind.

Dagegen hat Virtue bei 15 sec Injektionszeit in einem Fall kurze Perioden sehr flacher unregelmäßiger Aktivität zwischen hohen Gruppen von langsamen Wellen gefunden, wie sie bei flüchtigen, exogenen Intoxikationen auftreten.

Die Gruppen rhythmischer Komplexe zeigen starke Ähnlichkeit mit den von Scholler und Mitarbeitern bereits bei anderen Phencyclidin-Derivaten in geringerem Ausmaß beachteten Veränderungen. (70)

Die Wirkung scheint somit auf der allen Derivaten gemeinsamen Grundsubstanz zu beruhen, ihr Ausmaß neben bereits angegebenen Unterschieden von Dosis und Injektionsgeschwindigkeit von der unterschiedlichen Struktur der Derivate abzuhängen.

Die Neuroleptanalgesie hat ihre Indikation u.a. bei langen, risikoreichen Operationen, insbesondere wenn es sich um Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (spez. Leberzirrhose) handelt. Gegenüber der Allgemeinnarkose mit Barbituraten sind folgende Vorteile bekannt:

- 1) Geringe allgemeine Toxizität und Stoffwechseldepression
- 2) Höhere Stabilität des Kreislaufs und Antischockwirkung.
- 3) Einfache Steuerbarkeit der Narkose
- 4) Schnelle Erholung des Patienten
- 5) Gute lokale Verträglichkeit des Präparats

Die NLA wird im allgemeinen mit einem Analgetikum Fentanyl und einem Neuroleptikum z.G. Dehydrobenzperidol durchgeführt. Diese Präparate liegen auch als Kombination in Form von Thalamonal vor.

Bis zu 20 Minuten nach 10 ml Thalamonal (25 mg DHB + 0,5 mg Fentanyl), zeigt das EEG wenig Veränderungen. Die Versuchspersonen sind jederzeit ansprechbar, erweckbar, wenngleich schmerz-unempfindlich und emotionell bis zur völligen Gleichgültigkeit gedämpft.

Während der ersten 20 Minuten werden die Versuchspersonen zum Atmen angehalten. Erst nach dieser Phase der Fentanyl bedingten Atemdepression fallen die Probanden in klinisch feststellbare Schlafstadien, im EEG begleitet von Mustern des physiologischen Schlafes, die sich über mehrere Stunden erstreckt haben. Sie können aber jederzeit von Weckreizen durchbrochen werden.

An einer Versuchsperson, die nur 25 mg Dehydrobenzperidol erhalten hatte, stimmen die klinischen Schlafzeichen und der Kurvenverlauf gut mit denen

nach Thalamonal überein (Abb. 59, 60)

- 61 -

Bis zu 10 Stunden nach der Injektion wechseln Schlafstadien mit Wachperioden.

Nach 20, oft erst nach 30 Minuten werden Schlafstadien der Größenordnung B_{0-2} erreicht, die während der 12-Stündigen Versuchsdauer anhalten und sich zum Teil bis C_2 vertiefen.

Die Behandlung der Nebenerscheinung mit Akineton wird an späterer Stelle behandelt.

In der Praxis wird Thalamonal in Kombination mit anderen Inhalationsnarkotika zur Vertiefung der Narkose verwendet.

Während Mc. Clish behauptet, Diazepam sei in Dosen von 0,2 - 0,5 mg/kg für die Einhaltung von Narkosen geeignet, bestreiten dies andere Autoren. Auch die Untersuchungen von Doenicke, Kugler und Mitarbeitern unterstützen die Befunde, daß es nach Medikation von Diazepam bei manchen nicht einmal zu sicherem Bewußtseinsverlust kommt. (20,23, 71)

Wie die Mittelwertskurven zeigen, nimmt bei Diazepam die Ermüdung rasch zu. Das Maximum ist mit dem Stadium A_2 nach 3 Minuten erreicht, um bis zur 30. Minute wieder zum Stadium A_0 abzunehmen. (Abb. 61)

2 Versuchspersonen erreichen Extremwerte zwischen der 2. und 8. Minute mit B_1 das tiefste Ermüdungsstadium (VP 1 Sch.Ek.) und mit A_{1-2} das niedrigste Ermüdungsstadium zwischen der 1. und 6. Minute bei einer weiteren VP.

Von der 35. Minute bis zum Ende des Versuches zeigen die Versuchspersonen im allgemeinen eine Zunahme des Ermüdungsstadiums bis A_{1-2} .

3 Versuchspersonen haben während dieser Zeit keine Ermüdungsstadien.

(Abb. 62, 63, 64)

Von 10 Versuchspersonen erreichen nur 5 das Stadium B_1 , die restlichen kommen nicht über A_2 hinaus.

Diazepam läßt sich durch seine geringe, doch langanhaltende Wirkung charakterisieren.

In Kombination mit dem Kurznarkotikum Propanidid (I.3.4.1.) führt Diazepam zur Vertiefung der postnarkotischen Schlafstadien.

Lösel (23) hat die Wirkung von Diazepam mit Hilfe des EEG-Analysators EMIR der Firma Tönnies untersucht. Das polygraphisch registrierte EEG erlaubt unter Kontrolle des Arztes eine objektive Kontrolle des Wirkungsverlaufs.

Nach Diazepam-Injektion (0,14 mg/kg KGW) kommt es bei 9 und 10 Versuchspersonen zu einer deutlichen Einengung des Wachbewußtseins innerhalb der ersten 3 Minuten, jedoch nie über das Einschlafstadium B_1 hinaus.

Die bei den regelmäßigen Blut- und Magensaftentnahmen gesetzten Weckreize führen mit zunehmender Versuchsdauer zu immer länger währenden Wachstadien.

Bei den letzten Entnahmen kehren die Probanden zum Ausgangsverhalten zurück.

In der zweiten halben Stunde zeigt sich im EEG meist ein leichtes Absinken des Wachheitsgrades. Dabei wird bis auf wenige Ausnahmen das Stadium A_2 nicht überschritten.

Die Abnahme des Wachheitszustandes ist dadurch gefördert, daß der Proband sich nach Entfernung von Venenkanüle und Magensonde entspannen kann. Mit zunehmender Ableitdauer macht sich jedoch ein neuerlicher, von den Elektroden ausgehender Druckschmerz als Weckreiz bemerkbar.

(Abb. 62, 63, 64)

Die Intervallanalyse zeigt unmittelbar nach Diazepam-Gabe eine initiale Verminderung der EEG-Amplitude. Übereinstimmend mit den visuell ermittelten Schlafneigungen sinkt der Mittelwert des alpha-Frequenzbandes ab (Abb. 64, 65, 66). Allgemein findet eine Dissoziation der dominierenden Frequenzanteile statt.

In den meist länger anhaltenden Ermüdungsstadien löst sich besonders das alpha-Band zu niedrigeren und bevorzugt höheren Frequenzen hin auf.

Damit treten die langsamen Wellen, deutlicher aber der reichliche Gehalt an rascher Aktivität als Charakteristikum von Diazepam hervor.

Die EMIR-Analyse unterstreicht durch die Systemeigenschaft des Analysators, die dominierenden Frequenzanteile - Hauptfrequenzen - hervorzuheben, die starke Zunahme der beta-Aktivität. Allerdings ist dies auch die Ursache eines scheinbaren Schwundes der langsamen wellenanteile zu Injektionsbeginn, deren Amplituden im Wellengemisch relativ vermindert erscheinen.

Das Ausklingen der Diazepam-Wirkung kann man an der langsam schwindenden beta-Aktivität ablesen (Abb. 65, 66).

Es treten auf dem Registrierstreifen wieder die typischen Muster auf, wie sie für die spontanen Ermüdungs- und Einschlafstadien charakteristisch sind.

Die Rückkehr zum Wachzustand nach dieser Phase des Versuchs ist gekennzeichnet durch die Häufigkeit von Wellen am alpha-Bereich, deren Streuung jetzt allerdings weit größer als vor der Injektion ist.

Auch ihr Mittelwert erscheint leicht angehoben.

Oft fällt der Eintritt der Wachsamkeit mit dem Zeitpunkt einer Blutentnahme zusammen.

Später anschließende Ermüdungsstadien sind bei annähernd gleicher Schlaftiefe gegenüber dem Schlaf unter Diazepam-Wirkung deutlich durch den erhöhten Gehalt an langsamen Wellen und dem wesentlich geringeren Anteil an sehr rascher Aktivität gekennzeichnet. Mit zunehmender Ermüdung verringert sich die Häufigkeit der alpha-Wellen, die im alpha-Rhythmus entstehenden Lücken führen zu einem fragmentierten Analysenbild. Jedes daraus resultierende Muster scheint für eine bestimmte Schlaftiefe charakteristisch zu sein (Abb. 65, 66).

Mit der automatischen Analyse lassen sich die einzelnen Phasen des Schlafverhaltens genauer als mit der visuellen Auswertung erfassen. Die parieto-okzipitale Ableitung vermittelt am besten die Schwenkungen des Wachheitsgrades.

Während der Nerventätigkeit wird Thiamin gleichzeitig mit Acetylcholin freigesetzt.

In hohen Dosen blockiert Thiamin die Übertragung an den Synapsen, indem es wahrscheinlich kraft seiner quartären Ammoniumgruppe die Acetylcholinesterase hemmt.

Acetylthiamin wird ebenso durch die ACh-Esterase hydrolysiert.

De Castro (72) verwendete Thiamin zur Synaptanalgesie. Dabei war ein Zusammenwirken von Anästhesie und Curare-Effekt erwünscht.

Thiamin wurde dabei in Gramm-Dosen verabreicht. Bei dieser Narkoseart waren zusätzlich Medikamente wie Fentanyl und Lachgas als starke Analgetika appliziert.

Die Einzelwirkung von Thiamin bzw. Acetylthiamin haben Doenicke und Mitarbeiter untersucht (27).

Atropin ist etwa 5 Minuten vor Injektionsbeginn injiziert worden, um evtl. Bradykardien zu vermeiden, wie sie bei hohen B₁-Gaben beschrieben sind (73).

Dosierungsschema: 1 VP	1 g
6 Vpn	2 g
6 Vpn	3 g
6 Vpn	4 g
6 Vpn	3 g ohne Atropin- Prämedikation.

Intravenöse Gaben von Vit B₁ bewirken demnach in Dosen von 1 - 4 g keine sicher festzustellende Schlafneigung. (Abb. 67, 68, 69, 70, 71).

Die bei 5 von 25 Untersuchten nachweisbare Schlafneigung wird nach Kugler im selben Prozentsatz bei anderen Versuchsserien spontan angetroffen.

Der Thiamin-Blutspiegel ist nach Yano R. innerhalb von 30 Minuten nach Injektion an seinem Höhepunkt und fällt dann kontinuierlich ab (74, Abb. 68).

Nach 3 Stunden ist der Thiamin-Blutspiegel wieder am Ausgangspunkt. Aufgrund dieser Beobachtung wären Schlafstadien nach B_1 -Injektion am ehesten nach 30 Minuten zu erwarten. In dieser Untersuchung treten sie aber teilweise erst nach 4 Stunden auf. Außerdem liegt der Zeitpunkt des Schlafeintritts bei den 5 Versuchspersonen mit Schlafneigung nicht einheitlich, sondern zufallverteilt und die Schlafstadien erreichen unterschiedliches Ausmaß.

Eine Begünstigung der Schlafneigung durch Thiamin erscheint fraglich, da die Probanden auch in der Schlaftiefe dosisunabhängig gewesen sind.

Auffallenderweise hat die Versuchsperson 14 mit 44 mg/kg KGW geschlafen, nicht aber mit einer Dosierung von 59 mg/kg KGW.

Das subjektive Müdigkeitsgefühl ließe sich einerseits durch suggestive und evtl. autosuggestive Beeinflussung deuten. Andererseits könnte sie auch Ausdruck der eingeschränkten motorischen Aktivität sein.

Während der Synaptanalgesie beschreibt das EEG nach de Castro beständig einen alpha- und beta-Rhythmus. Es besteht eine Wachtätigkeit, für die der Patient vollständige Amnesie angibt. (72). Flüchtige Somnolenz kann sich einstellen.

Da aber bei dieser Narkoseform auch Fentanyl, Dehydrobenzperidol und Lachgas zur Anwendung kommen, ließen sich diese Effekte ohne weiteres auch diesen Pharmaka zuordnen (I. 5. NLA).

Hierfür haben Doenicke und Mitarbeiter bereits experimentelle und klinische Befunde veröffentlicht. (16, 17).

II.1.1. Propanidid:

II.1.1.1. Anfangsversuche und 500 mg-Dosierung:
Kombination mit Halothane u. Prostigmin:

Hyperventilation und Hyperämie zeigen 50 % der Versuchspersonen.

1 Minute vor dem Erwachen kommt es bei etwa 33 % der Probanden zu ausgiebigem Gähnen.

Salivation wird in 7 Fällen beobachtet, insbesondere nach Kombination mit Halothane oder Prämedikation mit Prostigmin.

In 2 Fällen wird ein Singultus verzeichnet.

Laryngo- oder Bronchospasmus treten nicht auf.

Nach Injektion der 375 mg-Dosis in 2,5%iger Lösung fällt besonders starke motorische Unruhe auf und zwar in Form von Muskelzittern, Krämpfen der oberen und unteren Extremitäten.

Diese Befunde lassen sich im Sinne der bei dieser Dosierung nicht ausreichenden Narkosetiefe deuten.

In 2 Fällen wird leichter Tremor am ganzen Körper beobachtet.

Niesen, Husten, Exantheme, Schweißausbruch, Akkommodations- und Sehstörungen sind nicht beobachtet worden.

Zwischen der 5. und 15. Minute p. inj. geben 11 Versuchspersonen Parästhesien an der oberen und unteren Extremität an, zum Teil wird dieses "Kribbeln" auch nur im Injektionsarm empfunden.

1 Versuchsperson beschreibt leichte Analgesie an der Injektionsstelle.

Die VP 13 hat akustische Störungen in Form von Hyperakusis vor dem Einschlafen.

3 Probanden zeigen 12 Minuten p. inj. eine euphorische Stimmungslage, eine VP bezeichnet es als Wurstigkeitsgefühl.

Nach 12 Minuten fühlen sich die VPn nach reiner Propanididnarkose völlig normal. Als Ausdruck ihres subjektiven Leistungsgefühls mag die bejahende Antwort auf die Frage gelten, ob sie

ein auto steuern oder sich im Verkehr als Fußgänger bewegen könnten.

Propanidid und Halothane-Beatmung über 10 min:

Im Gegensatz zu der Untersuchungsserie mit reiner Propanidid-Narkose fühlen sich die Vpn nach 30 Minuten elend und matt. Beim Aufstehen steigert sich dieses Elendsgefühl zu starker Übelkeit und Brechreiz, der in 5 Fällen zum Erbrechen führt. Dabei sind die Vpn hellwach, ansprechbar und in der Lage, die psychodiagnostischen Tests durchzuführen.

Dieses Übelkeitsgefühl läßt sich ebenso wie der frontale Kopfschmerz auf die Nebenwirkungen des Halothane zurückführen.

Prostigmin und Propanidid:

Unter Prostigmin-Prämedikation ist die Rückkehr zum Erwachen zögernd. Alle Versuchspersonen zeigen ein Benommenheitsgefühl.

Bei 4 von den 5 Versuchspersonen kommt es unter der Narkose zu Schüttelfrost und sutis anserina. 1 Versuchsperson hat ein starkes Kloßgefühl beim Sprechen und Schlucken, die Sprache selbst wirkt schwerfällig und bis 40 Minuten o. inj. herrscht eine leichte Apraxie.

Bei allen Versuchsgruppen erweisen sich die Probanden als völlig orientiert und zeigen keine Neigung, wieder einzuschlafen.

11. 1.1.2. Inhalationsanästhetika_Halothane,
Äther und Lachgas und Propanidid-
narkoseeinleitung:

- 70 -

Narkosedurchführung:

Halothane 30 sec 1,5 Vol %, Unterhaltung mit 1,0 Vol %
Äther während Hypervent. 20 Vol %, dann 5 - 8 Vol %
N₂O/O₂ kontinuierlich im Verhältnis 3:1

Für die Narkose wurde das halboffene System gewählt,
für Haäothane kam der Vapor-Verdampfer zur Anwendung.
Propanidid: 7 mg/kg KGW in 20 sec

Übersicht über Befunde: (jeweils 8 Versuchspersonen)

	Halothane	Äther	Lachgas
Benommenheit	2	0	0
Müdigkeit	3	0	2
Gehversuch +	(2)	4	(5)
Rhomberg +	0	5	0
Zwangsbeweg.	0	1	0
Desorient.	0	1	0
Artik.stör.	0	2	0
Übelkeit	0	0	1
Erbrechen	0	0	3
Kopfschmerz	0	0	2

Die Äthernarkose hat sich für sämtliche Versuchspersonen als unangenehm erwiesen. Die Halothane-Narkose haben 3 Vpn postnarkotisch als prächtig charakterisiert. Bei der reinen Lachgas-Narkose haben die Vpn "wilde Träume" angegeben, während das Erwachen aus der Halothane-Narkose wie aus einem tiefen, traumlosen Schlaf beschrieben wurde.

Bei Propanidid folgt der bereits beschriebenen Hyperventilationsphase eine Atemdepression von 20 bis 60 sec. Sie ist weniger ausgeprägt als bei Methohexital (Meth).

Muskelzuckungen bei Propanidid bestätigen früher gewonnene Befunde. Bei Methohexital tritt Singultus auf.

Zusammenfassung der physischen Störungen kurz nach dem Auswachen:

	Propanidid	Methohexital
Schwindel	1	4
Benommenheit	4	11
Doppelbilder	7	8
Ataxie	6	9
Euphorie	10	3
Müdigkeit	8	13
+ Rhomberg	5	9
Parästhesien	2	6
Singultus	0	1
Brechreiz	0	3
Kopfschmerz	3	3

Alkoholbelastung:

Die Versuchspersonen sind zur Alkoholbelastung (mit 38 Vol %igem Schnaps) in 3 Gruppen eingeteilt, wobei jede Gruppe einen Placebo-Gegenwert hat.

Gruppe I erhält den Schnaps nach einer Stunde.
Gruppe II trinkt nach 2 Stunden, Gruppe III nach 6 Stunden.

Die meisten Vpn der Gruppe I zeigen nach Methohexital-Narkose großes Schlafbedürfnis und empfinden starke Abneigung gegen Alkoholgenuß. Auch bei der II. Gruppe treten nach Methohexital Zustände von Gleichgültigkeit und Lustlosigkeit auf; die Testdurchgänge werden ohne Eifer und Aufmerksamkeit durchgeführt.

Die Versuchsperson 9 zeigt trotz eines Blutalkoholspiegels von 0,6 % Anzeichen von Trunkenheit und fühlt sich in Leistung und Konzentration stark beeinträchtigt.

In der postnarkotischen Propanididphase fehlen solche Störungen. Arbeitslust, Konzentrationswillen und Ehrgeiz kennzeichnen das Verhalten beim Lösen der Testaufgaben. Bei vielen Testpersonen zeigt sich vielmehr noch die charakteristische euphorische Stimmungslage.

Bei der dritten Versuchsgruppe mit Alkoholgenuß in der 6. Stunde nach der Narkose zeigen die Versuchsgruppen keine Müdigkeit oder Unlust. Sie zeigen eifrigen Arbeitswillen bei der Durchführung ihrer Aufgaben.

Gegenüber Methohexital erweist sich Propanidid besonders in den ersten Stunden nach der Narkose als geeigneteres Kurznarkotikum.

Im Vergleich zu den Thiobarbituraten erzielt die Alkoholbelastung nach 6 Stunden mit Methohexital ein besseres Ergebnis.

II.1.3. Propanidid, Propanidid und Diazepam,
Diazepam:

- 73 -

(Übersicht über die Nebenwirkungen:

Nebenwirkungen	Diazepam	Propanidid	Diazepam + Prop	Diazepam + Prop (o.Ms.)
Würgen (während 30')	3	7	5	0
Myokloni	2	0	3	2
Singultus	1	3	5	1
Unruhe	2	0	1	0
Bewegung	1	0	0	0
Schnarchen	0	0	4	1
Gähnen	0	2	1	1
Cyanose	0	0	2	0
Erbrechen	0	0	1	0
(Magensaft + Blut)				
Kopfschmerzen	0	0	1	0

Die Übersicht gibt die Anzahl der Personen wieder, die in einer Versuchsgruppe von jeweils 10 Vpn das jeweilige Symptom zeigen. Die letzte Untersuchungsserie mit 4 Vpn wird ohne Magenschlauch durchgeführt.

Alle Versuchspersonen schildern den Narkoseeintritt als angenehm und verspüren kein Gefühl des Überwältigtwerdens. Der Eintritt der Narkose wird mit folgenden Worten umschrieben: "es rauschte wie eine TV-Röhre bei Sendestille", "ein roter Schleier senkte sich vor meine Augen" oder "ein kaltes Gefühl schlich den Arm empor". Mehrere Versuchspersonen verspüren nach Beendigung der Diazepam oder Propanidid-Diazepam-Versuche eine leichte Benommenheit; die neurologischen Tests (Finger-Finger-, Finger-Nasen-Versuch, + Rhomb, Seiltänzerblindgang) zeigen bei ihnen eine zu geringe Abweichung von der Normvarianten, als daß sie für eine Bewertung in Frage kommen könnten.

Bei einer Versuchsperson (Vp 5 Ko.Th.) führen Komplikationen zum Abbruch der Propanididnarkose.

Die übergroße Aufmerksamkeit auf eine richtige Durchführung des Versuchs - bei dieser Vp war nach einem früheren Versuch eine Thrombophlebitis am Arm aufgetreten - und die systolische Blutdrucksteigerung um 40 mmHg und die anhaltende Tachykardie dürften auf seine gesteigerte Erregtheit vor Versuchsbeginn hinweisen.

Nach Injektion von Propanidid werden bis zur 1. Minute leichte Cyanose, behinderte Nasenatmung infolge Schleimhautschwellung und indizierte Skleren festgestellt. In der 3. Minute erwacht der Patient. (Abb. 35)

In der 4. Minute treten Tremor und Würgen auf, in der 18. Minute Parästhesien an beiden Händen. Von der 19. bis zur 22. Minute wird Sauerstoff zugeführt. Bis zur 30. Minute ist die Vp stark tachykard (135/min). Dieser Wert fällt langsam bis auf 99/min ab. Nach Versuchsende sind Gesicht und Kopfschwarte ödematös verändert.

Rhombergsches Zeichen und Seiltänzerengang sind stark positiv, an Händen und Beinen fällt Tremor auf.

Diese Befunde werden durch die subjektiven Eindrücke des Probanden bekräftigt. Er gibt an, beim Erwachen aus der Narkose wegen seiner verstopften Nase in Atemnot geraten zu sein.

Während und nach dem Versuch dauern Schwindel und Betrunkengesamgefühl an. Kopfschmerzen und Tremor sollen 3 Tage angedauert haben.

Die Komplikationen beruhen mit Sicherheit auf einer Histaminfreisetzung. Parästhesien, Tremor und Schwindel, sowie anhaltender Kopfschmerz lassen auf ein Hirnödem deuten.

Der intrakutane Hauttest mit Propanidid an der Dermatologischen Universitätsklinik München hat einen negativen Befund ergeben.

Die Kombination von Diazepam und Propanidid (Abb. 28 -36) zeigt eine Vertiefung der Narkose. Darauf deuten Singultus und Schnarchen hin. In drei Fällen

führt die Kombinationsnarkose zu Myokloni, bei Diazepam in 2 Fällen, bei Propanidid in keinem Fall.

Die Untersuchungen ohne Magenschlauch klären die Auswirkungen des Magenschlauches auf die Ergebnisse ab. (4 Vpn)

Wie zu erwarten, tritt Würgen nicht auf. Die starke zentrale Wirkung der Diazepam-Propanidid-Kombination wird durch Myokloni, Singultus, Gähnen, Husten und Schnarchen bestätigt.

Die meisten charakteristischen Veränderungen treten jedoch unabhängig von der Anwesenheit eines Magenschlauches auf.

II.1.4. Ketamine: (Vergleichsuntersuchung
Methohexital)

- 76 -

Bei 2 von 12 Versuchspersonen sind in den ersten Minuten der Narkose an den proximalen oberen Extremitäten und am Schultergürtel Myokloni erkennbar.

Nach Methohexital hat 1 Vp 5 Minuten nach Injektionsbeginn rhythmische Zuckungen der Extremitäten.

Bei einigen Untersuchten können vor der 24. Minute mimische, gestikulatorische Spontanbewegungen oder Automatismen beobachtet werden.

Der Gesichtsausdruck nach Ketamine vermittelt einen teils ängstlichen, teils aber auch zufriedenen Stimmungseindruck.

Koordinierte Bewegungen und Affektäußerungen während der Narkose stehen offenbar im Zusammenhang mit visuellen und sensorischen traumhaften Erlebnissen.

Einige Versuchspersonen, die mit dem Fuß in die Luft zu schlagen oder den Arm zu heben versucht haben, berichten später von Flug- und Schwebeträumen. Eine Versuchsperson steht auf, in der Annahme fliegen zu können, und will aus dem Fenster springen.

Einer der Verfasser hat sich selbst beiden Narkoseformen unterzogen und schildert das subjektive Erleben nach Injektion von Ketamine: (15)

"Bei den ersten subjektiven Erlebnissen glaubte ich mich in einem komplizierten Röhrensystem zu befinden, das mich an eine Öltraffinerie erinnerte. Eine treibende Kraft schoß mich durch die bunten, gelegentlich abgewinkelten Rohre. Ich wunderte mich über das Zustandekommen dieser seltsamen Umstände und glaubte, von Verwandten verhext worden zu sein. Mir schien dies nun ein ewiger Zustand zu sein, worüber ich sehr traurig wurde.

Einige Zeit später konnte ich zuerst akustische Eindrücke aus der Umgebung wahrnehmen, die zuvor fehlten. Die Stimmen der im Raum anwesenden Per-

sonen klangen fern, aber trotzdem laut und schallend. Dabei konnte ich zwar die Laute hören, aber nicht verstehen. Ich glaubte, daß es sich um die Stimmen von Verwandten handle, die mich verhext hatten.

Im weiteren Verlauf konnte ich visuelle Eindrücke wahrnehmen. Der Raum erschien mir dämmrig-neblig. In der entfernten Lichtung einer Röhre erschien der Kopf eines Kollegen. Nun verstand ich einige Worte und begann zu antworten. Meine Sprache erschien mir selber lallend und dröhnend. Zwischendurch wiederholte sich die Vorstellung verhext zu sein. Später ist mir gesagt worden, daß ich eigenartige Laute ausgestoßen habe. Meine Zunge erschien mir überaus groß, aber leicht zu sein. Auch in den Extremitäten spürte ich eine auffallende Leichtigkeit.

Kurz vor dem Erwachen konnte ich wieder verstehen, was in der Umgebung gesprochen wurde und sah die Umwelt wieder, wenn auch stark verschwommen und sich ständig im Kreise drehend. Allerdings fühlte ich mich noch sehr schwach und es war mir übel."

Die während der EEG-Ableitung notierten Äußerungen dieser Versuchspersonen sind in der Abbildung wiedergegeben.

Bei allen Versuchspersonen überwiegen in den traumhaften Perioden irreale Vorstellungen mit Bewegungserlebnissen und Farbeindrücken (Tab. 3,4) Taktile, akustische und schmerzhaft Reize sind in dieser Periode unwirksam. Anschließend bestehen in der Regel Phasen mit flüchtiger Depersonalisation, Derealisation und Körperschemastörungen bis zu 60 Minuten.

Von diesem Zeitpunkt an vermögen die Vpn mit Selbstbezogenheit und Selbstkritik zu berichten, daß sie geträumt hätten. Fast alle geben wechselnde Übelkeit, Schwindel und Sehstörungen bis

Zeit/min	subjektiv	objektiv
0.-3.		Augen auf, starrer Blick
4.-6.		Injektionsende, Schmatzen, streckt die Zunge weit heraus, bewegt die Hände
7.-9.		streckt die Zunge heraus, lautes Brummen, Grimassieren
10.-12.		bewegt sich, Husten, Brüllen
13.-15.		lautes Brüllen, Hilferufe
16.-18.	„was ist los“	lautes Brüllen, hebt den Kopf
19.-21.	„es ist komisch – wo bin ich“	schreien
22.-24.	„ich sehe mich als Schwartemagen“, „mit Ihnen spreche ich nicht mehr“, „dies ist unmöglich“, „es ist eine andere Welt“	brüllen, starke körperliche Unruhe
25.-27.		brüllen, bewegt Arme kreisend
28.-30.	„was mache ich mit“, „ich bin verrückt“, „ich habe Hunger“	brüllen
31.-33.		körperliche Unruhe
34.-36.	„es dreht sich alles“	winkt mit der Hand
37.-39.		allgemeine Unruhe
40.-42.	„ich könnte nicht totlachen“	streckt die Zunge heraus, schreit
43.-45.		starkes Atmen, Brüllen
46.-48.		dreht den Kopf hin und her
49.-51.		streckt die Zunge heraus, brüllt.
52.-54.	„ich sah Pastellfarben – braun, orange, es ist alles in Fluß“	häufige Bewegungen
55.-57.	„ich sah Menschen in anderen Dimensionen, es war wie ein Kandinsky-Gemälde“	häufige Bewegungen
58.-60.	„man fühlte sich so verlassen“	häufige Bewegungen
61.-63.		häufige Bewegungen
64.-66.	„mein Mund ist pelzig“	unruhig
67.-69.		häufige Bewegungen
70.-72.		häufige Bewegungen
73.-75.	„ich sehe schlecht, es ist alles verschwommen“	häufige Bewegungen
76.-78.	„akustisches Empfinden hatte ich nicht. Ich war in einem System drinnen, man fließt im Großen und Ganzen, die Menschen waren verzerrte Typen, ich habe mich nicht sprechen gehört“	
79.-81.	„es waren Striche, die incinanderflossen, ich flog davon und sah Leute“	häufige Bewegungen
82.-84.		häufige Bewegungen
85.-87.		häufige Bewegungen
88.-90.	„es strömt auf einem ein und selbst ist man passiv“	häufige Bewegungen
91.-93.		Beruhigung
94.-96.		liegt ruhig
97.-99.		liegt ruhig
100.-102.		liegt ruhig
103.-105.		liegt ruhig
106.-108.		liegt ruhig
109.-111.		liegt ruhig
112.-114.		liegt ruhig
115.-117.		liegt ruhig
118.-120.		liegt ruhig

Versuchsperson Nr.	Traumhafte Erlebnisse	Farbeindrücke	Traum war unangenehm indifferent	Besonderheiten
1	„Ich sah Marsmenschen und fuhr auf der Achterbahn.“	weiß, grau	unangenehm	Körperschemastörungen
2	„Ich hatte Angst vor dem Nichts, alles war eckig.“		unangenehm	Körperschema- und Sprachstörungen
3	„Ich sah kantige Köpfe, ich war James Bond.“	blau	indifferent	Körperschemastörungen, Dys- und Parästhesien
4	„Ich glaubte fliegen zu können und war festgebunden.“	keine	unangenehm	Körperschemastörungen, Parästhesien
5	„Ich sah ein Badezimmer und schwabte über einer Wendeltreppe auf und ab.“	weiß, rosa	indifferent	Körperschemastörungen, Dys- und Parästhesien
6	„Ich fühlte mich in einer anderen Welt.“	rot	indifferent	keine
7	„Ich sah alle Varianten von rot, ich drehte mich in den Farben.“	rot, blau	indifferent	Körperschemastörungen, Dysästhesien
8	„Ich war in ein Hörspiel verwickelt“, „ich habe wie ein Kind die Welt entdeckt.“	rosa, rot, blau, orange	angenehm	Dys- und Parästhesien
9	„Ich spielte Fußball“, „es war alles neutral, endlos, zeitlos.“	keine	indifferent	Körperschemastörungen, Dysästhesien
10	„Ich sah runde Dinge, die sich ineinanderschoben.“	weiß, blau	angenehm	keine
11	„Ich war in einem Röhrensystem und wurde bedroht“, „ich sah Menschen in anderen Dimensionen.“	braun orange	unangenehm	Parästhesien
12	„Ich flog zwischen Hochhäuser, und durch Fenster.“	weiß, hellblau	indifferent	Körperschemastörungen Parästhesien

zu 2 Stunden. 5 Vpn erbrechen in dieser Periode.

- 78 -

Nachträglich über das subjektive Erleben befragt, äußern 5 von 12 Vpn, daß sie den Beginn der Ketamine-Narkose als "angenehm" empfunden haben, 7 Vpn bezeichnen ihn als indifferent.

Über das Erwachen und die Traumperioden äußern 4 von 12 Probanden, daß sie angenehm, 2, daß sie unangenehm und 6, daß sie indifferent gewesen sei.

Nach Methohexital beschreiben 11 von 12 Vpn den gesamten Narkoseverlauf als angenehm.

Die Zusammenfassung der traumhaften Erlebnisse, sowie der klinischen und neurologischen Befunde geben die Tabellen 3 und 4.

Den Leistungsvergleich gibt Abb. 72 wieder.

Versuchsperson Nr.	Trauminhalt	Farbeindrücke	Bewegungsphänomene	Traum war angenehm unangenehm indifferent
1	„Ich war auf einem Berg und sollte dort in eine Schublade gelegt werden; dabei wechselte ich auf verschiedene Höhenstufen. Ich fühlte mich dann selber als Schublade.“	rot, grün	geradlinige Fortbewegung	indifferent
2	„Ich war in einem farbigen Traumstaat; dort fühlte ich mich als Amöbe.“	blau	keine	angenehm
3	„Ich war eine bunte Harlekin-Figur. In einem großen Gebäude wechselte ich ruckartig von Etage zu Etage; die Etagen hatten jeweils verschiedene Farben.“	grün, keine genauere Erinnerung	keine Erinnerung	indifferent
4	„Ich war eine farbige geometrische Gliederpuppe, die sich im leeren Raum bewegte.“	rot, orange	geradlinige Fortbewegung	angenehm
5	„Ich schwebte mit großer Geschwindigkeit durchs Weltall; dabei traf ich auf Marsmenschen, die mich weitergeleitet haben.“	rot, rosa	geradlinige Fortbewegung	angenehm
6	„Ich schwebte im unbegrenzten, farbigen Raum. Ich fragte mich selber: bin ich dazu verdammt, hier zu bleiben?“	rot, gelb	schwebende Bewegungen	angenehm
7	„Ich drehte mich auf einer Kreistangente im unendlichen Raum. Ich versuchte höher zu kommen; ein Mann half mir.“	rot, orange	Rotationsbewegung	angenehm
8	„Ich sah viele weiße, schloßähnliche Krankenhäuser an mir vorüberziehen; auch Ärzte und Schwestern zogen vorbei.“	weiß, blau	Rotationsbewegung	indifferent
9	„Ich bewegte mich in einer sand- oder plastikartigen Masse. Die Bahn konnte ich nicht selber bestimmen.“	rot, grün	keine genauere Erinnerung	indifferent
10	„Ich sah Fadenmännchen, die sich drehten; ich drehte mich mit ihnen.“	rot, grün	Rotationsbewegung	angenehm
11	„Ich war in einem großen, weißen Saal mit vielen Menschen; ich fühlte mich wie völlig in Schaumgummi eingehüllt“	weiß, grau	keine Erinnerung	indifferent
12	„Ich sah lauter geometrische Figuren; ich drehte mich mit ihnen.“	blau, grün	Rotationsbewegung	unangenehm

Von Mann (19) sind 60 Minuten nach Injektion von 395 mg Thiopental folgende neurologische Befunde erhoben:

Der Finger-Finger Versuch verläuft bei 9 von 15 Vpn positiv, der Finger-Nasen Versuch bei 8 Vpn erfolgreich. Das Romberg-Zeichen ist bei 11 Probanden positiv. Den Seitänenzerblindgang kann keine Versuchsperson erfolgreich abschließen.

Die Tab. 4 beschreibt das Verhalten der Versuchspersonen vor, während und nach der Narkose. Die Tabellen 5 und 6 geben die Schilderung des Narkoseverlaufs und der darauffolgenden 24 Stunden durch die Versuchspersonen wieder.

7 Vpn empfinden die Narkose als angenehm, 2 Vpn sind euphorisch. Keine der Versuchspersonen findet die Narkose unangenehm. An Träume und Geruchsempfindungen können sich je 4 Probanden erinnern. Kopfschmerzen lassen sich auf den Druck der Elektroden zurückführen. Von 4 Probanden wird der Magenschlauch als sehr störend empfunden. Dies ist allerdings auch bei anderen Versuchen mit Propanidid und weiteren Pharmaka aufgetreten.

In den nachfolgenden 24 Stunden fühlen sich diese 4 Vpn ohne Mittagsschlaf völlig frisch. Weitere 6 Probanden haben in diesem Zeitraum ein deutlich vermehrtes Schlafbedürfnis. Der Rest macht keine Angaben. Einige Vpn berichten über Gangstörungen, Kopfschmerzen und Konzentrationsschwäche.

Hartel (26) kann bei seinen Untersuchungen zusätzlich die Wirkung von Centrophenoxin beurteilen.

Die subjektiven Angaben in Tabelle 6 sind zusammengefaßt zum Vergleich der Zeitabhängigkeit

Tab. 6

Schilderung des Befindens in den folgenden 24 Stunden
nach Narkose(Thiopental und Centrophenoxin)

- Vp 1 folgende Nacht ungewöhnlich langer Schlaf von
elfeinhalb Stunden
- 2 völlig frisch
 - 3 nachmittags frisch, jedoch Gangstörungen, auch
tags darauf Seiltänzerang unmöglich
 - 4 2 Stunden Mittagsschlaf, nachmittags Kopfschmerzen,
Seiltänzerblindgang tagsüber unmöglich
 - 5 keine Angaben
 - 6 keine Angaben
 - 7 völlig frisch
 - 8 Euphorie nach dem Versuch, mittags große Müdigkeit,
3 Stunden Mittagsschlaf
 - 9 20 Minuten nach dem Aufstehen völlig frisch
 - 10 nach dem Versuch müde, 2 Stunden Mittagsschlaf
 - 11 nach zweieinhalb Stunden Mittagsschlaf frisch
 - 12 keine Angaben
 - 13 nach dem Versuch benommen, Konzentrationsschwäche,
nach 2 Stunden Mittagsschlaf frisch
 - 14 völlig frisch
 - 15 keine Angaben

der Symptome.

Die Klagen über Schläfrigkeit sind eventuell auf den frühen Zeitpunkt der Narkose zurückzuführen (7 Uhr 30).

Im Gegensatz zu dieser Schläfrigkeit vor der Narkose sind die Schlafstadien am Nachmittag allein auf die Narkose zurückzuführen.

Nach Thiopental als auch nach der Kombination mit Centrophenoxin schlafen jeweils 3 Vpn.

Die Klagen über Kopfschmerzen entstammen der Narkose mit Centrophenoxin und Thiopental (2 mal).

4 Probanden fühlen sich nach der Narkose matt, niedergeschlagen und antriebslos; davon haben 3 an der reinen Thiopental-Narkose teilgenommen.

Die hohe Zahl der Schwindelsymptome kurz nach dem Aufstehen geht nach einer Stunde beträchtlich zurück. Dabei ist die Verteilung in beiden Versuchsreihen gleich.

Nach Centrophenoxin-Medikation berichten 2 Probanden spontan, sie fühlten sich glänzend - wie nach ein paar Glas Bier.

Nach etwa einer Stunde ist ihre gehobene Stimmung verflogen.

Nach der Verträglichkeit gefragt, bezeichnen 5 Vpn die reine Thiopental-Narkose, 2 die Kombinationsnarkose Centrophenoxin-Thiopental als angenehmer.

Dabei könnte es sich allerdings auch um Einflüsse psychischer Art - Gewöhnung an die Situation und Spannungsabnahme, sowie Verringerung der Angst handeln.

Über die neurologischen Befunde gibt Tabelle 7 Einsicht.

Danach ist Centrophenoxin nicht imstande, die nach der Narkose auftretenden Koordinationsstörungen zu beeinflussen. Die dynamische Ataxieprobe FFV und Nystagmus zeigen sogar nach der Kombinationsnarkose öfter Störungen als nach der reinen Thiopentalnarkose.

Alle Unterschiede, die auf eine positive Beeinflussung der Thiopental-Narkose durch Centropheno~~x~~in deuten könnten, liegen im Zufallsbereich und sind statistisch nicht signifikant.

In 3 Fällen, in denen Centropheno~~x~~in gespritzt worden ist, kommt es zu thrombophlebitischen Erscheinungen.

Keine wesentlichen Unterschiede erbringt der Versuch mit doppelter Thiopentaldosis (800 mg) und gleicher Centropheno~~x~~indosis von 500 mg. Bemerkenswert erscheinen Doppelbilder, die nach Verabreichen der Kombination auftreten. Der Proband kann sich weder bei reiner Thiopental-Narkose, noch nach Medikation mit Centropheno~~x~~in während der Nachmittagsvorlesungen konzentrieren und schläft mit Centropheno~~x~~in eineinhalb Stunden, ohne Centropheno~~x~~in 3 Stunden.

Damit bestätigen sich die Ergebnisse der EEG-Untersuchungen, wonach Centropheno~~x~~in in der Lage ist, die postnarkotische Phase günstig zu beeinflussen.

Die Neuroleptanalgesie nimmt seit Jahren bei risikoreichen Operationen, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Lebersuffizienz einen entscheidenden Platz ein. Bei Patienten, die in der Prämedikation keine Sedativa erhalten hatten, konnten in den Stunden und Tagen nach der Operation Unruhe, ängstliche Spannung und Schlaflosigkeit beobachtet werden. Um die Auswirkung des operativen Stress von eventuellen pharmakologischen Nebenwirkungen abzugrenzen, haben Doenicke et al. (16), Keck (17) an 20 Studenten, die bereits in früheren Untersuchungen mit anderen Präparaten wie Propanidid, verschiedenen Barbituraten und Halothane sich zur Verfügung gestellt hatten, gemeinsam mit elektroenzephalographischen Untersuchungen klinische und serologische Befunde nach 25 mg Dehydrobenzperidol und Kombination mit 0,5 mg Fentanyl erhoben.

Wenn 3 bis 5 Stunden nach der Narkose die Kraftlosigkeit im Liegen und Müdigkeit als einzige Beschwerden die Probanden veranlaßten aufzustehen, kommt es zu Schwindel und Erbrechen. Die Versuchspersonen legen sich dabei aus Furcht vor zunehmenden Beschwerden wieder nieder. Nach 8 bis 10 Stunden sind sie dann imstande zu gehen. Die subjektive Leistungseinschätzung läßt sich dadurch charakterisieren, daß nach 12 Stunden kein Proband wagt, ein Auto zu steuern.

Die Abbildungen 73, 74 und 75 zeigen die progressive Abnahme der Störungen bis zum 4. Tag nach der Narkose. In Tabelle 8 sind Art und Intensität der aufgetretenen Symptome dargestellt.

Fast alle Versuchspersonen berichten von Schlafstörungen in der ersten Nacht. Eine Vp steht gegen 3 Uhr morgens, von heftiger Unruhe ergriffen, vom Bett auf, wandert unruhig durch

das Zimmer und verläßt gegen 6 Uhr morgens die Wohnung. Von quälender Unruhe und Platzangst getrieben streift sie ziellos durch die Stadt. 6 Vpn weisen in den ersten 24 Stunden erhöhte Temperatur auf, eine Vp hat Fieber bis 40°C gehabt.

Der folgende Tag ist ebenfalls durch verminderte Auffassungsgabe, Denkfähigkeit und Konzentration gekennzeichnet.

2 Vpn, die in einem Kino sind, verlassen infolge Platzangst die Vorstellung.

Einige Vpn müssen sich im Straßenverkehr überlegen, ob sie bei Rot oder Grün die Straße passieren dürfen.

Die motorische Erregung steigert sich bei einigen Probanden zu Blickkrämpfen mit zwanghaften Kopfwendungen, Torticollis und Zuckungen der Bauchmuskulatur. Sie sind begleitet von Dyskinesien der Extremitäten, Lichtüberempfindlichkeit der Augen und Schweißausbrüchen.

Die Bauchkrämpfe ermöglichen einer Vp nur noch Gehen in gebückter Haltung. Nach weiteren 10 Stunden erst lösen sich diese Krämpfe.

Die angegebenen postnarkotischen Störungen sind vergleichbar denen bei der Dauerbehandlung von Psychosen mit bestimmten Psychopharmaka.

Die Behandlung mit Akineton^R (1-Bicycloheptenyl-1-phenyl-3-piperidinopropanol-) ist in Tabelle 8 wiedergegeben.

Die Behandlung nur mit Akineton-Tabletten erweist sich als nicht ausreichend. Die Tropfinfusion von 1 ml Akineton in 500 ml Laevulose und 3 mal 1/2 Tablette für den nächsten Tag zeigen bessere Ergebnisse.

Neben einer geringen Müdigkeit und Schwäche können die Patienten beschwerdefrei entlassen werden.

Vor, während und nach den Ableitungen sind die Versuchspersonen befragt und einer neurologischen Untersuchung unterzogen worden.

Tabelle 9 gibt den subjektiven Zustand der Probanden, sowie das Ergebnis der klinischen Untersuchung zusammengefaßt wieder.

Die meisten Versuchspersonen verspüren während und nach der Vit B₁-Injektion ein aufkommendes Wärmegefühl, das aber schnell wieder abklingt. Ebenso geben viele Benommenheit und Müdigkeit an. Einige haben das Gefühl, als seien sie leicht betrunken. Kopfschmerzen bei 6 Versuchspersonen sind wohl hauptsächlich auf den dauernden Druck der Elektroden am Kopf zurückzuführen. In 10 Fällen halten Sehstörungen bis zu 15 Minuten nach der Injektion an; sie wiederholen sich bei jeder einzelnen Thiamin-Gabe. Von den Probanden werden sie als Akkommodationsstörungen gedeutet.

In 2 Fällen treten vereinzelte Myokloni auf.

Diese können auch anhand der Mikrovibrationsmessung erkannt werden, unterscheiden sich aber nicht von den physiologischen Myokloni der Ermüdungs- und Einschlafstadien.

Gruppen- einteilung	Versuchs- personen	allg. Hemmungssymptome			Allg. Erregungs- ss.	SUBCORTICALE FUNKTIONEN	VEGETATIONEN		APPETITLOSKEIT
		MÜDIG- KEIT	DESINTERESSIER- THEIT	ESSEAPATHIE- BENOM- MENHEIT			SCHWACH- HEIT	ÜBEL- SCHMACK	
ohne Akineton	RUS Vp1	XX	XX		XXX	X			XX
	Hov Vp1	X	XX	X	XXX	XX		XXX	XX
	FOA Vp5	XXX	X	X	XX	XX	X	XX	XX
	GeL Vp2	X		X	XXX				
	GeL Vp2	XX	XX	X	XXX	XX		(X)	
	SCH Vp2	X		X	X	XX		(X)	XX
	STJ Vp2	X		X	XXX	XX		X	X
	MAE Vp2	XX	XX	X	X	XX		X	XX
	Vp1 Vp5	X	X	X	XX	XX		(X)	XX
	Hov Vp1	XX	XX	X	XX	XX		X	XX
Akineton (Tabl.)	Hov Vp1	XX	XX	X	XXX	XX		X	XX
	Hov Vp2	XX	XX	X	XX	XX		X	XX
	GeL Vp2	XX	XX	X	XX	XX		X	XX
	GeL Vp2	X	X	X	XX	XX		X	XX
	GeL Vp2	XX	XX	X	XX	XX		XX	XX
	GeL Vp2	XX	XX	X	XX	XX		XX	XX
	GeL Vp2	X	X	X	XX	XX		XX	XX
	GeL Vp2	X	X	X	XX	XX		XX	XX
	GeL Vp2	X	X	X	XX	XX		XX	XX
	GeL Vp2	X	X	X	XX	XX		XX	XX

Tab. 8 Übersicht über die einzelnen Symptome und ihre Verteilung nach iv Injektion von 10ml Thalamonal (25mg Deshydratopend + 0,5mg-Fentanyl) bei 19 Vpn.
(Zusammenfassung)

Die Untersuchung der Narkosephasen hat deutliche Unterschiede zwischen den verwendeten Pharmaka aufgezeigt.

Der Anflutvorgang - ein Zeitraum, der die Latenzzeit und die Dauer des primären Wirkungseintritts umfaßt - verläuft sowohl bei den Barbituraten Methohexital, Thiopental und Thiobutabarbital als auch bei Propomid, einem Phenyllessigsäure-Derivat, innerhalb einer Minute.

Bei Thiobutabarbital und bei Thiopental flutet die narkotische Wirkung in der 500 mg-Dosierung schneller an als bei der 250 mg-Serie.

Bei zunehmender Injektionsgeschwindigkeit läßt sich am Beispiel Thiopental (5 mg/kg in 10 sec, 5 mg/kg in 100 sec, 7 mg/kg in 100 sec, 10 mg/kg in 100 sec) die Bedeutung der Plasmaproteinbindung aufzeigen.

Dabei ist nach der schnellen Thiopentalinjektion die freie und damit aktive Thiopentalmenge 4 mal größer als nach der langsamen Injektion;

bei niedriger Thiobarbituratkonzentration wird mehr Substrat an Plasmaprotein gebunden als nach hoher Konzentration. (Kurz, H. 62, 67, Doenicke et al. 34)

Bei Schußinjektion treten im Vergleich zur langsamen Injektion bei gleichbleibender Gesamtdosis folgende Veränderungen auf:

Die Anflutzeit wird besonders im Bereich der PWD verkürzt, da mehr freies Thiopental über die Blut-Liquor-Schranke diffundieren kann.

Durch die Redistribution in andere gut durchblutete Organe wie Herz, Leber, Niere, Pankreas und Muskulatur wird der kurze, hohe Konzentrationsstoß schneller als bei der langsamen Injektion abgebaut.

Die hohe Lipoidlöslichkeit bedingt eine stärkere Verteilung ins Fettgewebe; so steht weniger Thiopental dem Desulfurierungsprozeß in den Lebermikrosomen zur

Tab. 9

Symptome	vor	während	nach Ableitung
Benommenheit		16	1
Müdigkeit		21	
Schläfrigkeit		11	
Übelkeit		1	
Schwindel		4	2
Ataxie			
Parästhesie			
Kopfschmerzen		6	
Trauerinnerung		1	
Myokloni -parcellär		2	
-generalisiert			
Krämpfe -tonisch			
-klonisch			
Sehstörungen		10	
Frösteln		6	
Betrunkenheitsgefühl		5	
Wärmegefühl nach Injektion		9	

Symptome nach Injektion verschiedener Dosen Thiamin

Verfügung. Dieser Verteilungsprozeß ins Fettgewebe - 86 -
ist nicht für den schnellen Abfall der Tiefschlafzeit
verantwortlich, verlängert jedoch das Abfluten und
den Abbauprozess. (5)

Zusätzlich könnte ein hoher Konzentrationsstoß an
Substrat durch konkurrierende Hemmung am Enzymrezeptor
den mikrosomalen Abbau beeinträchtigen.

Eine konstante Injektionszeit von 100 sec ergibt bei
zunehmender Gesamtdosis eine erhöhte Injektionsgeschwin-
digkeit. Sie liegt jedoch niedriger als bei der
Schußinjektion von 5 mg/kg in 10 sec.

Mit steigender Injektionsgeschwindigkeit wird auch hier
C-o schneller erreicht. Bei etwa gleichbleibender
Latenzzeit kommt es bei der 10 mg/kg/100 sec - Serie
zu schlagartigem Erreichen der Schlaftiefe C-o.

Die maximale Wirkung wird durch das vermehrte Angebot
an aktivem Thiopental bei zunehmender Konzentration
verlängert.

Der Abflutvorgang scheint bei der Injektionsserie von
10 mg/kg in 100 sec schneller zu verlaufen als bei den
niedrigeren Dosierungen, doch zeigt die Gesamtnarkose-
dauer eine Verlängerung proportional zur Gesamtdosis.

Die Bedeutung der Plasmaproteinbindung für Narkotika
zeigt sich deutlich in dem Versuch mit Prämedikation
von Serumkonzentrat (500 ml).

Das Anfluten wird bei dieser Versuchsanordnung im Ge-
gensatz zur reinen Injektion von 5 mg/kg Thiopental
in 10 sec nicht signifikant verändert,

Bei gleicher Injektionsgeschwindigkeit und -dosis wird
durch die vermehrte Plasmaproteinmenge mehr Thiopental
gebunden und damit inaktiviert. Damit verkürzt sich die
MWD; gleichzeitig verlängert sich die Abflutzeit um etwa
das Dreifache, da im gut durchbluteten Gehirn das ver-
mehrt Plasmaprotein gebundene Thiopental entsprechend
der Konzentrationsverhältnisse und der guten Lipidlös-
lichkeit über längere Zeit freigesetzt werden kann.

Nach Thiobutabarbital erreichen die Versuchspersonen schneller als nach Thiopental das Wachstadium.

Das zeigen sowohl Versuche mit 250 mg, 500 mg und 1000 mg. (4, 5)

Thiobutabarbital entfaltet wegen seiner i.V. zu Thiopental um eine CH_2 -Gruppe verminderten Seitenkette eine geringere narkotische Aktivität.

Die geringere Lipidlöslichkeit (bei Thiobutabarbital 0.531, bei Thiopental 1.800) und die verminderte Bindung an Plasmaproteine (Thiobutabarbital 68.16 %, bei Thiopental 85.4 %) führen dazu, daß das an sich narkotisch unwirksamere Thiobutabarbital länger im intravasalen Raum und in höherer aktiver Konzentration als Thiopental verweilt. Damit lassen sich auch die häufigeren und intensiveren Nachschlafstadien erklären.

Die bemerkenswerte Fitness und die geringen Zeichen des "hangover" nach Methohexital führen Brand, L. et al. (76) auf die geringere Fettakkumulation zurück. Bei p_H 7.4. liegen 61 % von Thiopental unionisiert vor, während Methohexital zu 76 % unionisiert ist und damit vermehrt durch die Zellmembranen an die mikrosomalen Abbauenzyme gelangen kann.

Die nahezu identische Proteinbindungsrate - Methohexital 73 %, Thiopental 75 % - dürfte in der Praxis keine Bedeutung haben.

Außerdem dürfte der mit 7,9 höhere p_{Ka} -Wert von Methohexital (Thiopental p_{Ka} 7.6) zusammen mit der i.V. zu Thiopental schnelleren Metabolisierung zur Verminderung der postnarkotischen Ermüdungserscheinungen führen.

Der Versuch, die postnarkotische Ermüdungstendenz nach Barbituratnarkosen mit Centrophenoxin zu senken, wird durch deutlich verminderte Schlafstadien ab der

10. Minute nach Injektion gerechtfertigt.

- 88 -

Ab der 45. vermerkt man eine Steigerung der Kombinations- und Reaktionsfähigkeit sowie eine Zunahme des logischen Denkens, der Konzentration und der Leistung.

Folgende Möglichkeiten könnten bei der Erklärung dieser Befunde berücksichtigt werden:

- 1) eine Beschleunigung mikrosomalen Thiopental-Abbaus in der Leber
- 2) eine Verbesserung der enzymatischen O_2 - und Glucoseverwertung im ZNS

Nach Propanidid erreichen die Patienten rascher als nach anderen Narkotika die tiefen Schlafstadien. Entscheidender ist jedoch, daß das Ausgangsverhalten zwischen 10 und 14 Minuten nach Injektionsbeginn erreicht ist.

Das Liegen einer Magensonde wirkt sich dabei als verstärkter Weckreiz aus, wie Versuche ohne Magensonde beweisen. Im Gegensatz zu Barbiturat-, Thio-barbiturat-, Ketamine-Narkosen und der Neurolept-analgesie treten hierbei keine postoperativen Ermüdungs- und Schlafstadien auf.

Die reine Propanididnarkose ist in ihrem postoperativen Verlauf durch Leistungsfähigkeit und Orientiertheit der Versuchspersonen charakterisiert.

Die am Beispiel Thiopental besprochene Bedeutung der Injektionsgeschwindigkeit läßt sich auch für Propanidid aufzeigen.

Bei Schußinjektion kommt es zu schnellem Anfluten der narkotischen Wirkung.

Durch Rückverteilung in gut durchblutete Organe kommt es aber auch hier zu schneller Rückkehr aus dem Tiefschlafbereich. Die Verteilung ins Fettgewebe spielt wegen der schnellen enzymatischen Spaltung keine Rolle. Nach 25 Minuten ist bei Injektion von 250 bis 300 mg kein Propanidid mehr

Von besonderer Wichtigkeit sind allerdings Fälle, in denen eine besondere Belastung der Leber durch häufigen Medikamenten-Gebrauch besteht. Hierbei kann es zu Intensivierung der narkotischen Wirkung hinsichtlich Schlaftiefe und Narkosedauer kommen (22) siehe I.3.4.2.

Auch die Verminderung der Serumcholinesterase (35) führt zu einer stärkeren Hemmung dieses Enzyms und damit zur Verstärkung der Narkose.

Bei Vorliegen einer Hyperlipoproteinämie Typ IV kommt es entsprechend der vermehrten Bindungskapazität zu vermehrter Plasmaprotein-Bindung und damit zu geringerer aktiver Propanidid-Menge im Blut. Damit lassen sich auch die flacheren Schlafstadien einer Versuchsperson mit Hyperlipoproteinämie erklären.

Prostigmin-Prämedikation verstärkt die narkotische Wirkung von Propanidid, da Prostigmin die Aliesterasen der Leber und die Serumcholinesterase hemmt, die gleichzeitig für den enzymalen Abbau Propanidids verantwortlich sind.

Diazepam führt mit und ohne Liegen einer Magensonde zur verlängerten Abflutzeit.

Die übrigen Narkosephasen werden nicht beeinflusst. Ohne Magensonde fallen jedoch die sich bis zu einer halben Stunde erstreckenden Ermüdungs- und Schlafstadien auf.

Die euphorische Grundstimmung nach Propanidid-Medikation findet sich innerhalb der untersuchten Gruppe an Pharmaka nur noch bei Methohexital.

Da in der Praxis sehr oft Narkosezeiten von mehreren Stunden erreicht werden, ist die Wirkungsweise der Inhalationsnarkotika von besonderer Bedeutung.

Dabei kommen Pharmaka wie Lachgas und halogenierte Kohlenwasserstoffverbindungen wie Halothan (CF_3CHClBr) und Methoxyfluran ($\text{CHCl}_2\text{-CF}_2\text{OCH}_3$) zur Anwendung. Propanidid ist im Vergleich zu Thiopental als Einleitungsnarkotikum besser in der Lage, einen kontinuierlichen Übergang der beiden Wirkungsmaxima (Einleitungsnarkotikum - Inhalationsnarkotikum) zu gewährleisten, da die Hyperventilationsphase einen schnelleren Anflutvorgang ermöglicht.

Der Anflutvorgang gasförmiger Narkotika wird durch die Löslichkeitsverhältnisse Gas/Blut, Blut/Gehirn und Blut/Fettgewebe als auch durch die Ventilationsbedingungen bestimmt. (77)

Der niedrige Verteilungskoeffizient 2.3 für die Phasen Blut/Gehirn führt bei einem Verteilungskoeffizienten von 2.6 für Gehirn/Blut zu einer raschen Aufnahme des Narkotikums ins Gehirn, da der Partialdruck eines Gases in einer Phase umso höher ist, je geringer die Löslichkeit darin ist.

Gasnarkotika haben eine sehr schlechte Löslichkeit im Blut, erreichen aber dadurch einen vollen Sättigungswert in kurzer Zeit und fluten schnell an.

Da während der Inspiration die Konzentration des Narkotikums durch Aufnahme ins Blut absinkt, kann durch erhöhte Atemfrequenz die mittlere Alveolar-konzentration eines Gases in der Zeiteinheit erhöht werden.

Die Hyperventilationsphase nach Propanidid-Injektion erhöht damit die Anflutgeschwindigkeit der jeweiligen Inhalationsnarkotika.

Methoxyfluran soll nach Hauschild et al. (77) stärker analgetisch wirksam sein als Halothan.

Die atemdepressorische Wirkung ist bei Halothan schwächer ausgeprägt; die Hyperventilationsphase nach Propanidid ist jedoch imstande, diesen Effekt auszuschalten.

Die Gesamtnarkosedauer ist nach gleichen Anflutverhältnissen von 1.0 Vol % für Halothan und Methoxyfluran mit etwa 30 Minuten gleich.

Unter Ketamine-Medikation erreichen die Patienten flachere Schlafstadien. Rhythmik und Form der EEG-Veränderungen erinnern an Bilder, wie sie bei akuten, toxischen Encephalosen auftauchen. Zwischen bilateralen Komplexen aus langsamen und steilen Wellen dominiert unverändert mittelhohe Theta-Tätigkeit in der Hintergrundaktivität. Besonders auffallend ist jedoch das psychische Erscheinungsbild, das die meisten Versuchspersonen während und nach der Narkose mit visuellen und sensorischen Traumerlebnissen abgeben. Dabei treten auch mimisch-gestikulatorische Spontانبewegungen und Automatismen auf.

Die Neuroleptanalgesie nimmt innerhalb der Vergleichbarkeit der Schlafstadien einen besonderen Raum ein, da die Versuchspersonen innerhalb der ersten 20 Minuten wegen der Fentanyl bedingten Atemdepression regelmäßig zum Atmen angehalten werden müssen.

Dabei sind die Versuchspersonen schmerzunempfindlich und emotionell bis zur völligen Gleichgültigkeit gedämpft.

Erst nach Abklingen der Atemdepressorischen Wirkung und Wegfallen der Weckreize fallen die Probanden in elektroenzephalographisch und visuell feststellbare Schlafstadien.

Das EEG einer Versuchsperson, die nur Dehydrobenzperidol erhalten hat, stimmt mit denen überein, die zusätzlich Fentanyl in Form von Thalamonal erhalten haben.

Die nach der Atemdepressionsphase einsetzenden Schlafstadien bewegen sich in der Größenordnung von B-0 bis D-1. und halten während der 12-stündigen Versuchsdauer an.

Die psychomotorischen Erregungsstörungen, die in den darauffolgenden 3 Tagen auftreten, zeigen unter der Therapie mit Akineton-Infusionen und -Tabletten eine gute Beherrschbarkeit.

Die Möglichkeit für synaptanalgetische Narkosen mit einer Kombination von hohen Dosen Vitamin B-1 und Thalamonal/Lachgas erscheint nach Untersuchungen von Doenicke und Mitarbeitern (27) nicht in einer hypnotischen oder sedierenden Fähigkeit von Vitamin B-1 zu liegen.

Die auftretenden Schlafstadien stellen in ihrer Seltenheit keine Änderung zu physiologisch auftretenden Schlafstadien ohne Medikation dar. Zudem treten sie zu einem Zeitpunkt auf, in dem der maximale Blutspiegel längst abgebaut ist. Es bestehen demnach weder zeitlich koinzidente noch statistisch gehäufte Schlafstadien nach Medikation von hohen Dosen Vitamin B-1.

Die alleinige Medikation von Diazepam in gleicher Dosierung wie bei Kombination mit Propanidid führt nicht zu operationsfähigen Schlafstadien. Dennoch ist im Gegensatz zu Vitamin B-1 eine deutliche elektroenzephalographisch über Stunden kontrollierbare Sedierungs- und Ermüdungsphase zu verzeichnen.

Zusammenfassung:

Mit elektroenzephalographischen Kontrollen und klinisch-neurologischen Untersuchungen haben Doenicke, Kugler und Mitarbeiter die heute üblichen Narkotika untersucht.

Dabei waren Thiobutabarbitural, Thiopental und Methohexital aus der Reihe der Barbiturate, Propanidid und Ketamine als Nichtbarbiturate sehr wohl in der Lage, in kürzester Zeit die Patienten in tiefe, operationsfähige Schlafstadien zu versetzen.

Ketamine fällt durch die Häufung an unangenehmen visuellen und akustischen Träumen während der Narkose auf. Die maximal erreichte Schlaftiefe liegt im Schnitt niedriger als bei Barbituraten und Propanidid.

Methohexital weist innerhalb der Barbituratgruppe die geringsten postnarkotischen "hangover"-Erscheinungen auf. Dabei werden ebenso tiefe Schlafstadien erreicht wie bei den anderen Barbituraten.

Thiobutabarbitural führt trotz kürzerer Gesamtnarkosedauer zu häufigeren und tieferen Ermüdungs- und Schlafstadien als Thiopental bei gleicher Dosierung.

Propanidid hingegen weist sich durch das Fehlen der postnarkotischen Ermüdungs- und Schlafphasen aus. Nur unter Diazepam-Propanidid Kombination folgen bei Weglassen der Magensonde mittlere Schlafstadien, die erst nach 40 Minuten ausklingen.

Die Prämedikation mit Alkohol hat unter Normalbedingungen keinen nachweisbaren Effekt auf die Propanididwirkung und läßt keinen schnelleren Abbau durch induzierte Enzymvermehrung erkennen.

An Propanidid und Thiopental ließe sich die Bedeutung der korrelierenden Größen Injektionsgeschwindigkeit und Proteinbindung aufzeigen. Dabei erweist sich die langsame Injektion als vorteilhafter, da das Anfluten nur unbedeutend verlängert wird, die Tiefschlafzeit dagegen deutlich verlängert wird. Hinzu kommt, daß die Schußinjektion durch Einfluten hochkonzentrierten freien

Substrats in lebenswichtige Organe wie Herz, Leber u.a. zu cardialer Depression, Stoffwechselentgleisungen und hyperergischen Reaktionen führen kann.

Bei der Kombination mit Inhalationsnarkotika wie Methoxyflurane und Halothane schneidet Propanidid durch die meist kurz nach Injektionsbeginn auftretende Hyperventilationsphase besser ab. Das Überschneiden der beiden Wirkungskurven findet bei Propanidid in einem Bereich statt, der 2 bis 3 Schlafstadien höher liegt als bei Kombination mit Thiopental.

Die Neuroleptanalgesie weicht von den bisherigen Narkosen insofern ab, als die Patienten jederzeit erweckbar sind und die Wirkung der Pharmaka Fentanyl und Dehydrobenzperidol über mehrere Stunden anhält.

Der Schlafstufenverlauf einer Dehydrobenzperidol-Narkose entspricht voll den EEG-Veränderungen nach Kombination Fentanyl und DHBB.

Die bei Patienten nach Operationsstress kaum feststellbaren parkinsonoiden Veränderungen treten bei Versuchspersonen ohne Operationsstress deutlich hervor.

Diese können jedoch durch die kombinierte Therapie von Akineton-Tabletten und -Infusionen gut beherrscht werden.

Die Untersuchungen mit dem Vitamin B-1 haben keinen elektroenzephalographisch oder klinisch nachweisbaren Narkoseeffekt ergeben. Die wenigen auftretenden Schlafstadien waren, vom Zeitpunkt des Auftretens betrachtet, nicht mit dem maximalen Wirkspiegel zu korrelieren. Zudem war die Häufigkeit der selben nahezu identisch mit dem Auftreten physiologischer Ermüdungs- und Schlafperioden.

Die alleinige Anwendung von Diazepam führte zu einer langsamen und stetigen Zunahme der Ermüdungszeichen im EEG, konnte jedoch keine klinisch ausreichenden Schlafstadien erzielen. Die Schlafstufenwerte blieben immer unter C-o.

Literatur:

- 1) Doenicke, A., Kugler, J. and Laub, M.:
Evaluation of recovery and street fitness by EEG
and psychodiagnostic tests after anaesthesia.
Can. Anaes. Soc. J. 14, 567 (1967)
- 2) Doenicke, A. and Kugler, J.:
Evaluation of recovery an street fitness by psycho-
diagnostic tests and EEG.
Acta anaesth. Scandinav. Suppl. 25, 426 (1966)
- 3) Doenicke, A., Kugler, J., Schellenberger, A. and Gürtner, Th.:
The use of EEG to measure recovery time after
intravenous Anaesthesia.
Brit. J. Anaesth. 38, 580 (1966)
- 4) Vonnegut, H.:
Vergleichende experimentelle Untersuchungen zweier
iv-Kurznarkotika vom Thiobarbituratcharakter mit
EEG-Kontrolle, psychodiagnostischen Tests und be-
sonderer Prüfung der Straßenverkehrstauglichkeit.
Dissertation München (1966)
- 5) Doenicke, A.:
General pharmacology of barbiturats.
Acta anaesth. Scandinav. Suppl. 17, 11 (1965)
- 6) Doenicke, A.:
Bedeutung der physikalisch-chemischen Faktoren für
den verschiedenen Wirkungsablauf nach Thiobar-
bituratnarkosen.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharm. 250, 243 (1965)
- 7) Vonnegut-Grosse, U.:
Experimentelle Untersuchungen über das iv-Ultrakurz-
narkotikum Propanidid (Epontol^R)
Dissertation München (1966)

- 8) Doenicke, A. and Kugler, J.;
Electrical brain-Function during emergence time
after Methohexital and Propanidid anaesthesia.
Acta anaesth. Scandinav. Suppl. 17, 95 (1965)
- 9) Buddeberg, L.;
Beeinträchtigung der Leistungs- und Konzentrations-
fähigkeit durch die Inhalationsnarkotika Äther,
Lachgas und Halothane in der postnarkotischen Phase.
Dissertation München (1969)
- 10) Doenicke, A., Krumei, I., Kugler, J. and Klempa, J.;
Experimental studies of the breakdown of Epontol.
Determination of Propanidid in human serum.
Brit. J. Anaesth. 40, 415 (1968)
- 11) Doenicke, A., Kugler, J., Spann, W., Liebhardt, E. und
Kleinert, H.;
Hirnfunktion und psychodiagnostische Untersuchungen
nach iv-Kurznarkosen und Alkoholbelastung.
Anaesthesist 15, 349 (1966)
- 12) Conradt, M.;
Beeinträchtigung der Konzentrations- und Leistungs-
fähigkeit in Verbindung mit Alkohol.
Untersuchung mit psychodiagnostischen Testmethoden.
Dissertation München (1969)
- 13) Kugler, J., Deenicke, A., Lau, M. und Kleinert, H.;
Elektroenzephalographische Untersuchungen bei
Ketamine und Methohexital.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 40, 101 (1969)
- 14) Schmidt, K.R.;
Neurophysiologische und klinische Untersuchungen
nach Methohexital und Ketamine Narkose (GJ-581).
Dissertation München (1969)
- 15) Doenicke, A., Kugler, J., Emmert, M., Laub, M.
und Kleinert, H.;
Ein Leistungsvergleich nach Ketamine und Methohexital.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 40, 146 (1969)

- 16) Doenicke, A., Kugler, J., Schellenberger, A.,
Gürtner, Th. und Spiess, W.;
Erholungszeit nach Narkosen mit Droperidol und Fentanyl.
Arzneimittelforschung (Drug Res.) 15, 269 (1965)
- 17) Keck, K-H.;
Nachwirkungen der Neuroleptanalgesie.
Dissertation München (1966)
- 18) Doenicke, A. and Kugler, J.;
Amplitudes and evoked responses in the EEG in
Humans during sleep and anaesthesia.
Progress in brain research, Vol 18 (1965)
Sleep Mechanisms.
- 19) Mann, K.;
Pharmakodynamik der Narkoseeinleitung -
Beitrag zur Auswertung polygraphischer Registrier-
methoden am Beispiel des Thiopental.
Dissertation München (1971)
- 20) Betz, W.;
Verlängerung der Epontol-Narkose durch Valium.
Dissertation München (1969)
- 21) Doenicke, A., Kugler, J. und Laub, M.;
EEG-Untersuchungen während Epontol-Methoxyflurane-
Narkose.
Z.prakt.Anästhes. 2, 213 (1968)
- 22) Dammert, V.;
Einfluß von Alkohol auf die Epontol - Narkose.
Dissertation München (1970)
- 23) Lösel, L.;
Die automatische Analyse der elektroenzephalo-
graphischen Aktivität bei Schlaf und Narkose.
Dissertation München (1969)
- 24) Doenicke, A. und Frey, H.-H.;
Beitrag zur Frage der Verkehrsfähigkeit nach ambulant
durchgeführten intravenösen Kurzsnarkosen.
Anaesthesist, 11, 107 (1962)
- 25) Entleutner, H.;
Einfluß von Helferlin auf den Verlauf der
Thiopental - Narkose.
Dissertation München (1968)

- 26) Hartel, E.;
Der Einfluß von Helferlin auf den Verlauf der
Thiopental-Narkose.
Dissertation München (1972)
- 27) Schmück, L.;
Über die Wirkung von großen iv-gegebenen
Vitamin B₁-Mengen.
Dissertation München
- 28) Mühlbauer, K.;
Zur Frage der testpsychologischen Untersuchung
von Medikamenten mit besonderer Berücksichtigung
verkehrsmedizinischer Aspekte.
Dissertation München (1968)
- 29) Kugler, J. et Doenicke, A.;
La prévention de l'insuffisance respiratoire post-
aesthésique par les méthodes de narcoses contrôllée.
Rev. neurol. 117, 520 (1967)
- 30) Doenicke, A.;
Beeinträchtigung der Verkehrssicherheit durch Barbi-
turatmedikation und durch die Kombination
Barbiturat/Alkohol.
Arzneimittelforschung (Drug Res.) 12, 1050 (1962)
- 31) Doenicke, A., Schmidinger, St. and Krumei, I.;
Suxamethonium and Serum Cholinesterase.
Brit. J. Anaesth. 48, 834 (1968)
- 32) Doenicke, A.;
Wissenswertes über die Pharmakologie heute ge-
bräuchlicher Narkotika.
Anästh. Praxis 5, 17 (1970)
- 33) Huber :
Hirnfunktion bei gleichzeitiger Gabe von Thio-
pental und Serumkonzentrat.
Dissertation München (1973)
- 34) Dichtl :
Abhängigkeit der Hirnfunktion von verschiedenen
Injektionsgeschwindigkeiten von Thiopental.
Dissertation München (1974)

- 35) Doenicke, A., Kugler, J., Kalmar, L., Bezecky, H.,
Laub, M., Schmidinger, K. und Slawik, B.:
Klinisch - experimentelle Untersuchungen mit Propomid.
Anaesthesist 22, 255 (1973)
- 36) Tönnies, J.F.:
Automatische EEG-Intervall-Spektrumanalyse (EISA) zur
Langzeitdarstellung der Schlafperiodik und Narkose.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 212, 423 (1969)
- 37) Tönnies, J.F.:
L'enregistrement du spectre EEG.
Rev. Neurol. 117, 141 (1967)
- 38) Dundee, J.W. and Riding, J.E.:
A comparison of Inactin and Thiopentone as intra-
venous anaesthetics.
Brit. J. Anaesth. 32, 206 (1960)
- 39) Dundee, J.W.:
Intravenous anaesthesia.
General Anaesthesia 1 (1965)
- 40) Brodie, B.B., Mark, L.C., Papper, E.M., Lief, P.A.,
Bernstein, E. and Rovenstein, E.A.:
Fate of Thiopental in man and method for its estimation
in biological material.
J. Pharmacol. & Exper. Therap. 98, 85 (1950)
- 41) Whiteley, A.H. and Elroy, W.D.:
Denitrogenation of muscle and fat tissues of the
anesthetized cat.
Amer. J. Physiol. 146, 229 (1946)
- 42) Thompson, A.M., Cavert, H.M. and Lifson, N.:
Kinetics of distribution of D₂O and antipyrine in
isolated perfused rat liver.
Amer. J. Physiol. 192, 531 (1958)
- 43) Dundee, J.W.:
Safer intravenous anaesthesia.
Irish J. Medical Science 1 (1961)

- 44) Marc, L.C., Burns, J.J., Campomanes, C.J., Ngai, S.H., Tronsof, N., Papper, E.M. and Brodie, B.B.
The passage of Thiobarbiturates and their oxygen analogs into the brain.
J.Pharmacol & Exper. Therap. 123, 70 (1958)
- 45) Dundee, J.W.;
Abnormal responses to barbiturates.
Brit. J. Anaesth. 28, 440 (1957)
- 46) Brodie, B. B., Kurz, H. and Schanker, L.S.;
The importance of dissociation constant and lipid-Solubility in influencing the passage of drugs into the cerebrospinal fluid.
J.Pharmacol. & Experimental Therap. 130, 20 (1960)
- 47) Doenicke, A.;
Physiko-chemical factors of duration of effects in barbiturates.
Paue discussion: Recent advances in intravenous anaesthetics for ambulatoria patients.
World Congress of Anaesth. Sao Paulo (1964)
- 48) Gaudette, L.E. and Brodie B.B.;
Relationship between the lipid solubility of drugs and their oxidation by liver microsomes.
Biochem. pharmacol. 2, 89, (1959)
- 49) Schanker, L.S.;
Penetration of dtugs into the central nervous system.
Uptake and distribution of anesthetiw agents.
Mc Graw - Hill Book Company, New York, 13, 157 (1963)
- 50) Hunter, A.R.;
Intravenous Anaesthesia and circulation time.
Brit. M.J. 1, 6 (1947)
- 51) Price, H.L.;
A dynamic concept of the distribution of Thiopental in the human body.
Anesthesiology 21, 40 (1960)
- 52) Gruber, Ch.M., Stoelting, V.K. Forney, R.B., and White, Ph.;
Ultrashort acting barbiturates and thiobarbiturates
Anesthesiology 18, 1 (1957)

- 53) Kurz, H.;
Die Bedeutung physikalisch-chemischer Faktoren für
Resorption, Verteilung, Umbau u. Ausscheidung von
Arzneistoffen.
Mitt. dtsh. pharm. Ges. 34, 73 (1964)
- 54) Taylor, J.D., Richards, R.K., Davin, J.K. and Asher, J.;
Plasma binding of thiopental in rabbit.
J. Pharmacol. & Exp. Therap. 112, 40 (1954)
- 55) Goldstein, A., and Arnow, L.;
The duration of action of Thiopental and Pentobarbital.
J. Pharmacol. & Exper. Therap. 128, 1 (1960)
- 56) Frey, R.;
Vergleichende Untersuchungen der kurzwirkenden Barbiturate.
Langenbecks Archiv u. Dtsch. Z.f. Chirurgie 292, 177 (1955)
- 57) Dundee, L.W., Price, H.L. and Dtipps, R.D.;
Acute tolerance to thiopentone in man.
Brit. J. Anaesth. 28, 344 (1959)
- 58) Maynert, E.W. and Klingman, G.J.;
Acute tolerance to intravenous anesthetics in dogs.
J. Pharmacol. & Exper. Therap. 128, 192 (1960)
- 59) Brand, L., Mazzia, V.D.B., Poznak, A.V., Burns, I.I.
and Mark, L.E.;
Lack of correlation between elektroencephalographic
effects and plasma concentrations of Thiopentone.
Brit. J. Anaesth. 33, 92 (1961)
- 60) Pütter, J.;
Über den fermentativen Abbau von Propanidid.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 4, 61 (1965)
- 61) Pütter, J.;
Métabolisme et Pharmacocinétique du Propanidide.
Symp. "Place de L'Epontol en Anesthésiologie".
Paris (1970)
- 62) Kurz, H.;
Einfluß der Proteinbildung auf die Verteilung von
Arzneimitteln nach schneller und langsamer Injektion.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharmak.exp.Path. 263, 233 (1969)
- 63) Duhm, B., Maul, W., Medenwald, H., Patschke, K. and
Wegner, L.A;

Tierexperimentelle Untersuchungen mit Propanidid - ¹⁴C.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 4, 78 (1965)

- 64) Trémolières, J., Lowy, R. and Griffaton :
Enzymatic pathways of Ethanol metabolism at normal
and toxic levels.
Nutr. Dieta 8, 282 (1966)
- 65) Weidemann, H.;
Über die Serumcholinesteraseaktivität bei inneren
Krankheiten.
Med. Welt 30, 1575 (1966)
- 66) Breuer, H., Krüskemper, H.L. und Bartsch, W.;
Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit eiweiß-
~~anabol~~-wirksamen 1-Methyl-androstenolonen.
Dtsch. Med. Wschr. 26, 1349 (1962)
- 67) Kurz, H.;
Einfluß der physikalisch-chemischen Eigenschaften
von Kurznarkotika auf den "hang over".
Arch. exp. Path. Pharmak. 253, 33 (1966)
- 68) Remmer, H.;
Drugs as activators of drug enzymes.
Proc. I. International Pharmacological Meeting 6, 235 (1961)
- 69) Virtue, R.W., Alanis, J.M., Mori, M., Lafargue, R.T.,
Vogel, J.H.K. and Metcalf, D.R.;
An Anesthetic Agent: 2-Orthochlorophenyl-2-Methyl-
amino Cyclohexanone. HCl (CI 581)
Anesthesiology 28, 823 (1967)
- 70) Scholler, K.L., Thies, H. und Wiemer, K.;
Die Allgemeinanästhesie mit Cyclohexaminderivaten,
klinische und elektroenzephalographische Untersuchungen.
Anäthesist 9, 163 (1960)
- 71) Mc Clish, A.;
Diazepam as an intravenous induction agent for
general anesthesia.
Can. Anaesth. Soc. J. 13, 562 (1966)
- 72) Castro de, J.;
Synaptanalgesia
Congress d' anesthesiologie, Athenes 1965

- 73) Lechat, P.:
Wiener klinische Wschr. 73, 42 (1961)
- 74) Yano, R.:
Med. Klinik 59, 35, 1396 (1964)
- 75) Dubois, D. and Dubois, E.I.:
Clinical calorimetry x. A formula to estimate the
approximate surface area if height and weight be known.
Arch. Int. Med. 17, 863 (1916)
- 76) Brand, L., Mark, L.C., Mc Snell, M., Vrindten, P.,
and Dayton, P.G.:
Physiologic disposition of methohexital in man.
Anesthesiology 24, 331 (1963)
- 77) Hauschild, F., Förster, W., Haustein, K.-o.,
Markwardt, F., und Matthies, H.-J.:
Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie.
667 (1973)



Thiopental

Vergleich zwischen
250 mg und 500 mg
Dosierung
(6 und 24 Versuchs=
personen)

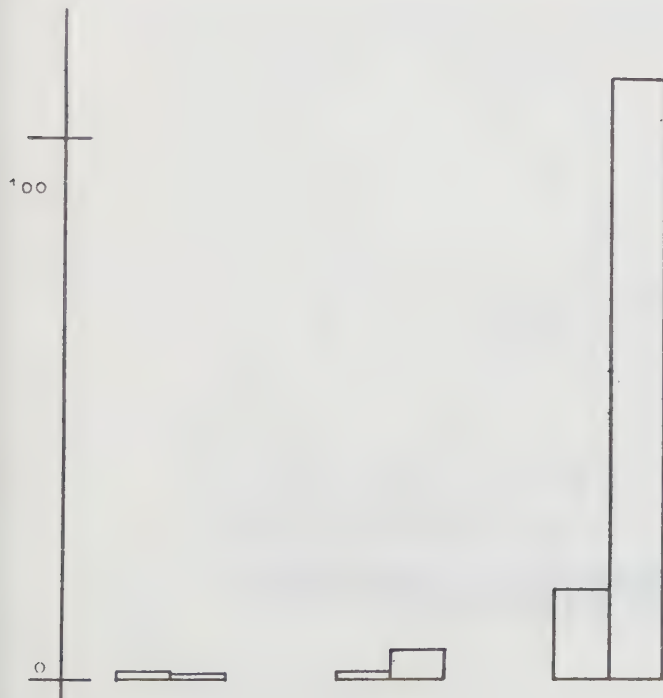
Abb. 1

LZ + PWD
250 500
mg mg

MWD
250 500
mg mg

AFZ
250 500
mg mg

min



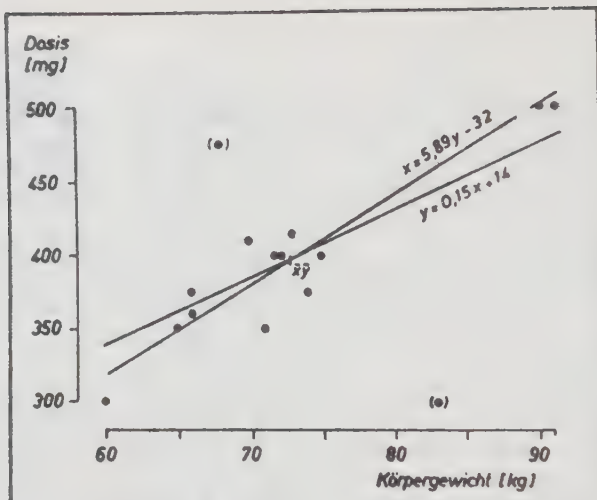


Abb. 2 Beziehung zwischen Einschlafdosierung und Körpergewicht. In Klammern die Ausreißer Vp 2 und Vp 15.

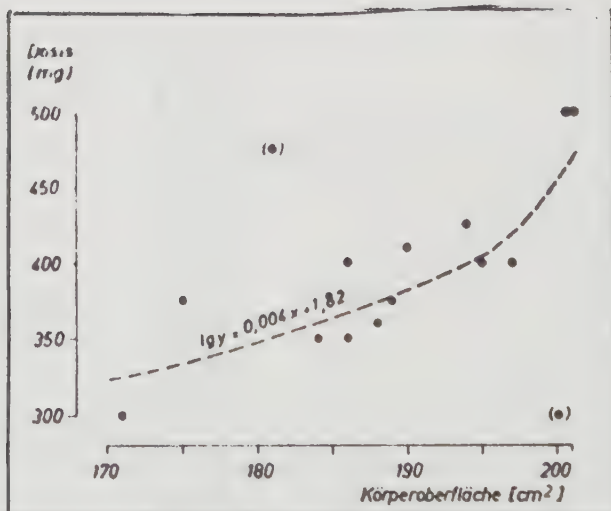


Abb. 3 Beziehung zwischen Einschlafdosierung und Körperoberfläche. In Klammern die Ausreißer Vp 2 und Vp 15.

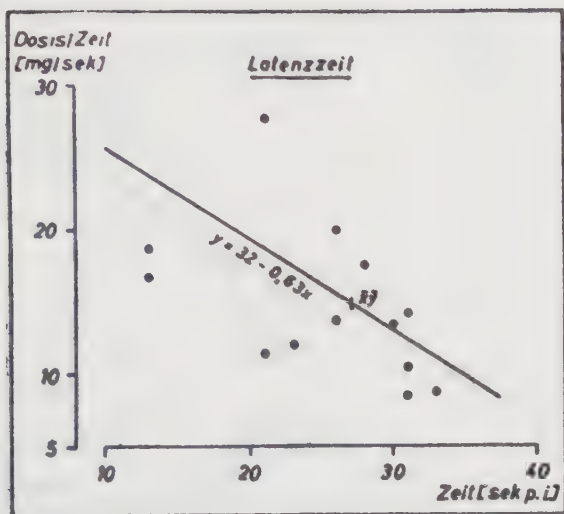


Abb. 4 Beziehung zwischen Injektionsgeschwindigkeit und Latenzzeit. Die Regressionsgerade zeigt, daß die Injektionsgeschwindigkeit von 11 auf 24 mg/sek gesteigert werden muß, um die Latenzzeit von 35 auf 13 Sekunden zu verkürzen.

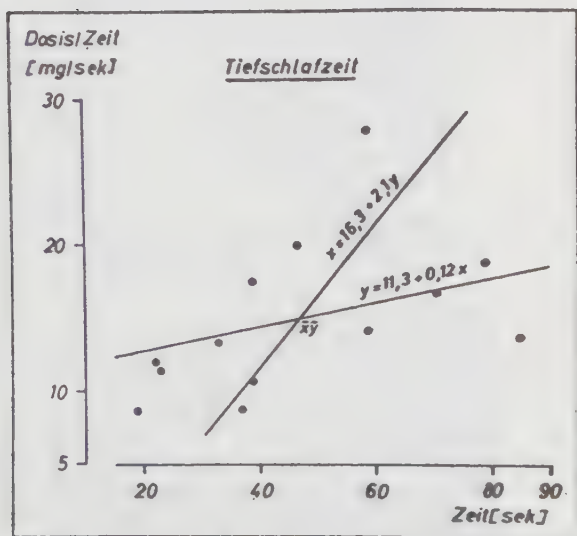


Abb. 5 Beziehung zwischen Injektionsgeschwindigkeit und Tiefschlafzeit.

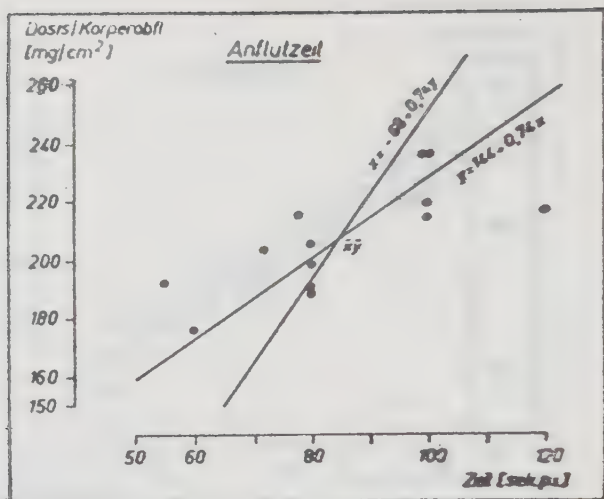
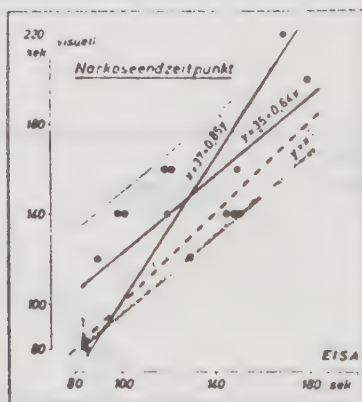


Abb. 6 Beziehung zwischen Dosis/Körperoberfläche und Anflutzeit.



Bestimmung des Endzeitpunkts der Narkose mit Hilfe der Intervallanalyse. Die Gerade $y=x$ gibt die hypothetische Punktverteilung bei völliger Übereinstimmung beider Methoden an. Der Abstand der Punkte von der Geraden $y=x$ auf der Ordinate ergibt den Differenzbetrag $d_1 = x_1 - y_1$. Die Schätzung von y aus x ermöglicht die Regressionsfunktion $y = 35 + 0,84x$. Die beiden Parallelen zur Regressionsgeraden im Abstand $2 \cdot s_{y.x}$ begrenzen ein Band, das etwa 95% aller Beobachtungen enthält. Zur Schätzung von x aus y dient die Gleichung $x = 37 + 0,85 y$. Der Abstand des Punkts $\bar{x}\bar{y}$ auf der y -Achse zur Geraden $y=x$ gibt die Differenz der Mittelwerte $\bar{d} = \bar{x} - \bar{y}$ an.

Abb. 7

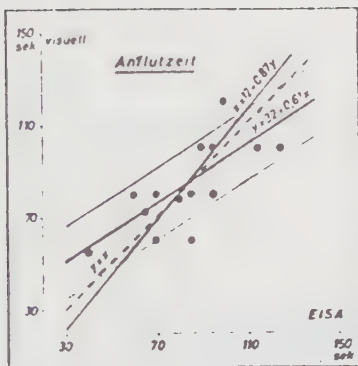


Abb. 8 Vergleich der visuell und intervallanalytisch ermittelten Anflutzeit. Die Regressionsgerade $y = 32 + 0,61 x$ beschreibt die funktionale Beziehung beider Methoden. Bei völliger Übereinstimmung beider Methoden berührten alle Punkte die Gerade $y = x$. Der Abstand der Punkte auf der Ordinate von dieser Geraden beschreibt die Differenz zwischen visuell und intervallanalytisch ermittelten Werten ($d_i = x_i - y_i$). Das Band, das die beiden Parallelen im Abstand $2 s_{y \cdot x} = 26,6$ begrenzen, enthält ca. 95% aller Beobachtungen. Da die Differenz der Mittelwerte $\bar{d} = \bar{x} - \bar{y}$ nur eine Sekunde beträgt, berührt der Punkt $\bar{x} \bar{y}$ fast die Gerade $y = x$.

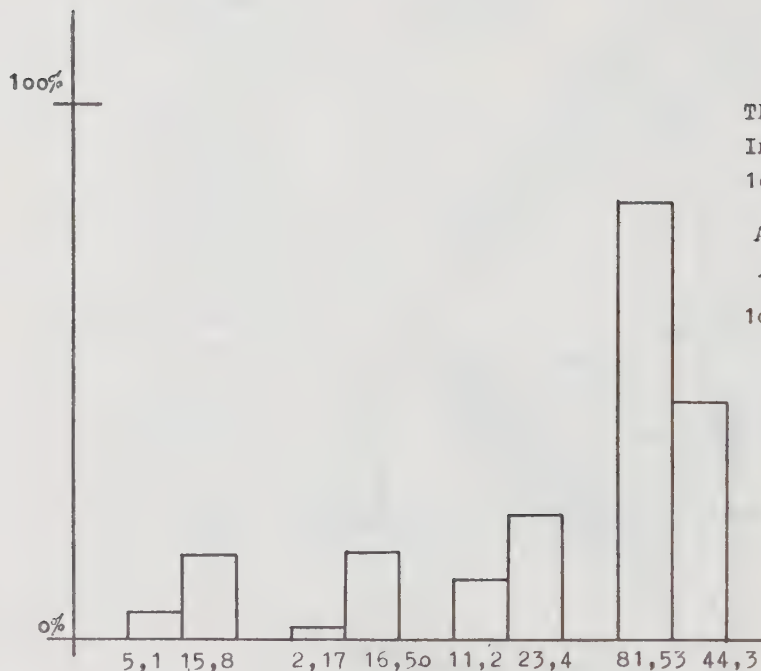
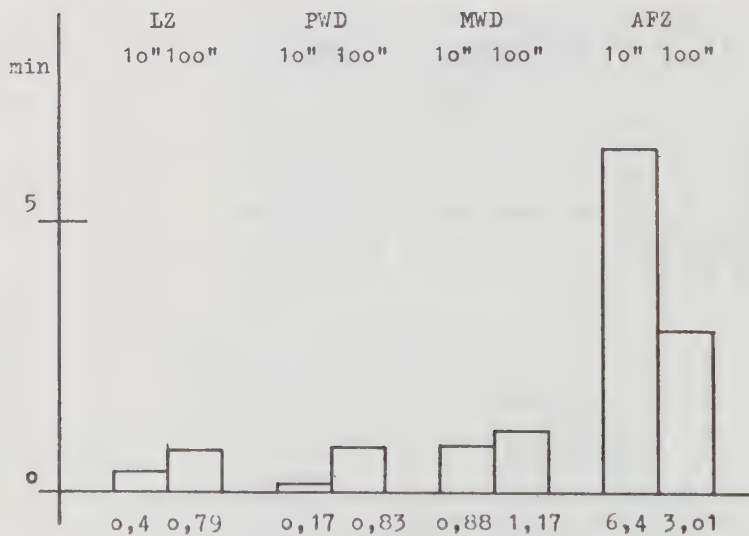


Abb. 9

10 sec 8 Vpn

100 sec 6 Vpn



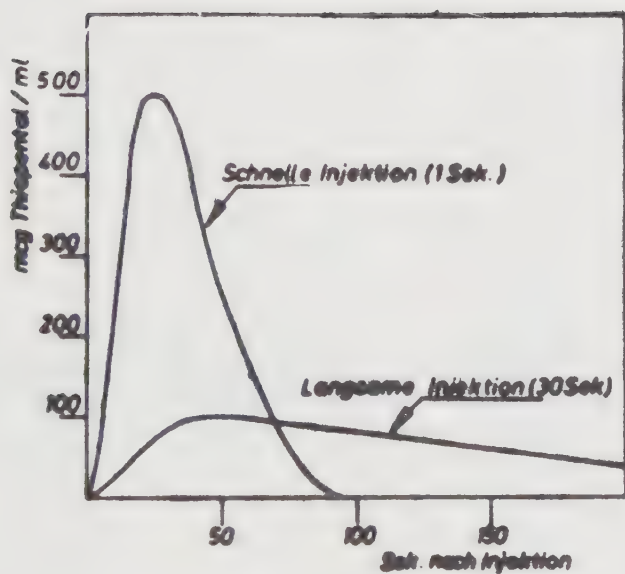


Abb. 70

Mittlerer Verlauf der Thiopental-Konzentration im Blut, an der isoliert durchströmten hinteren Extremität des Kaninchens gemessen.

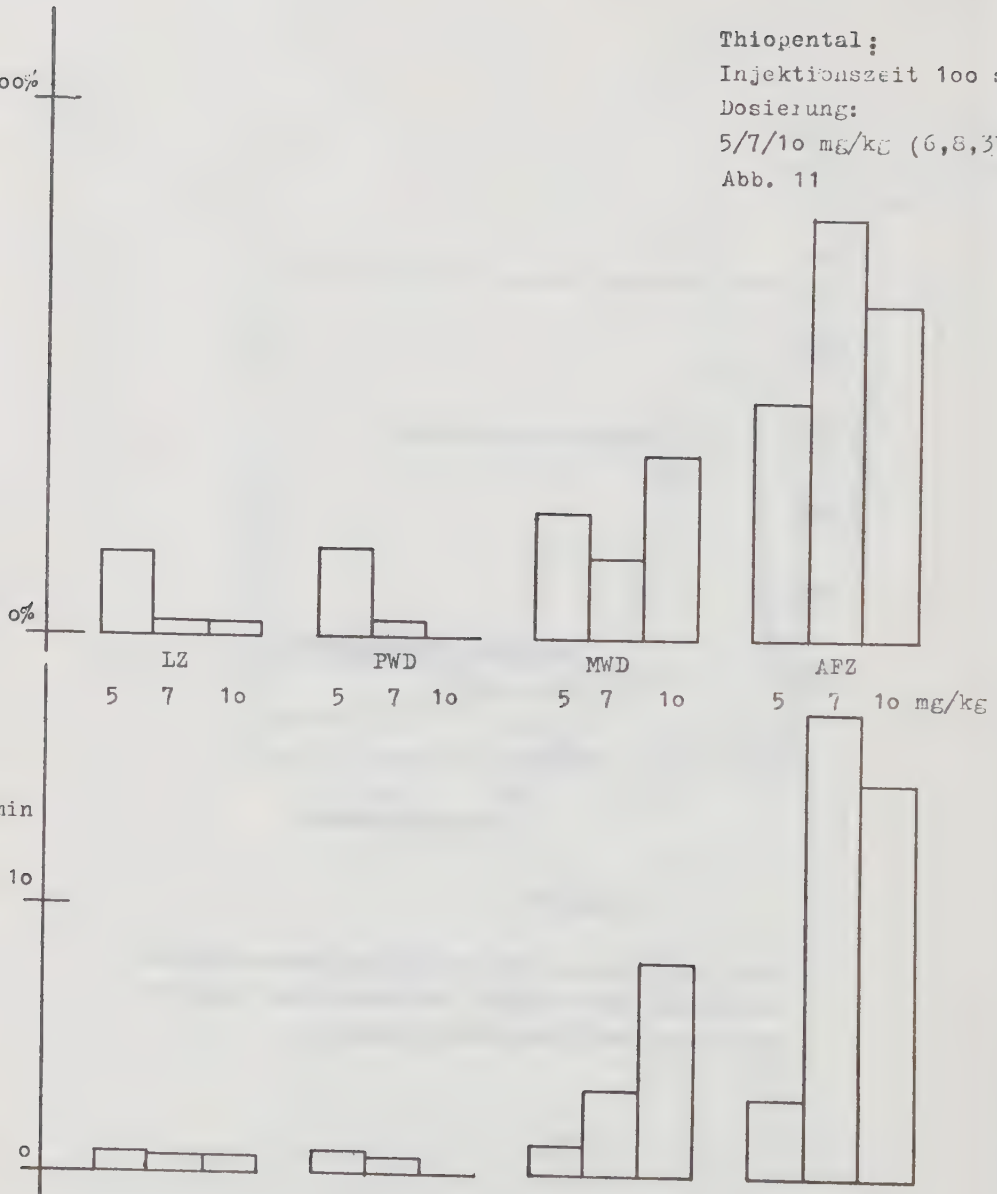
Thiopental:

Injektionszeit 100 sec

Dosierung:

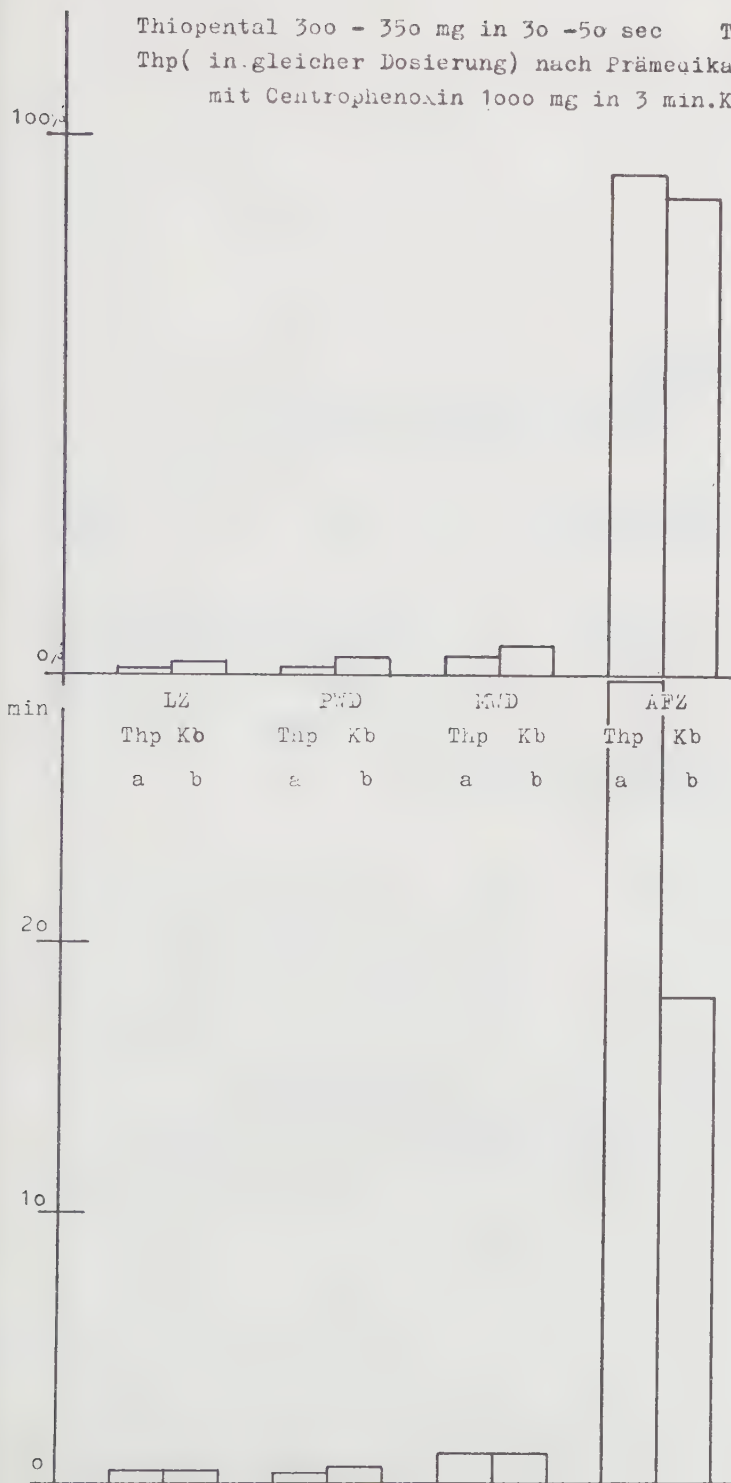
5/7/10 mg/kg (6,8,3 Vol)

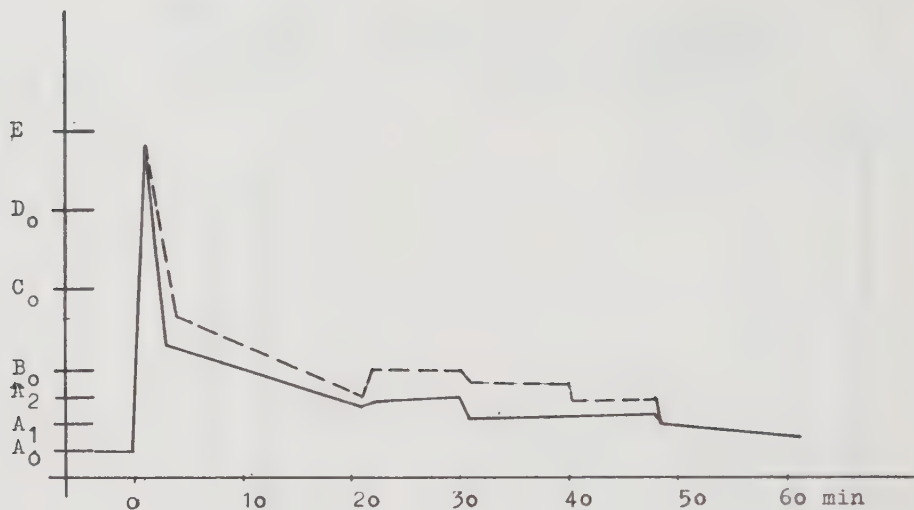
Abb. 11



Thiopental 300 - 350 mg in 30 -50 sec Thp.
 Thp(in gleicher Dosierung) nach Prämedikation
 mit Centrophenoain 1000 mg in 3 min.Kb.

Abb. 12





Mittelwerte der Vigilanzstadien von 7 Versuchspersonen:

Abb. 13

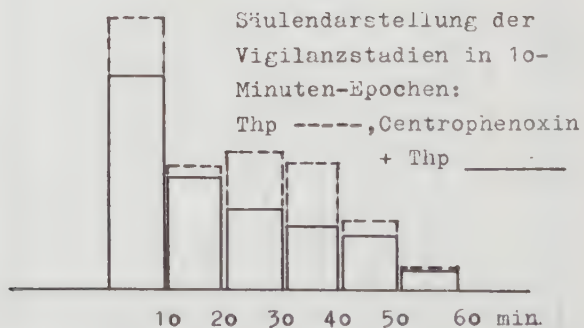
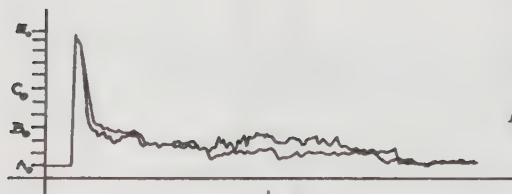


Abb. 14

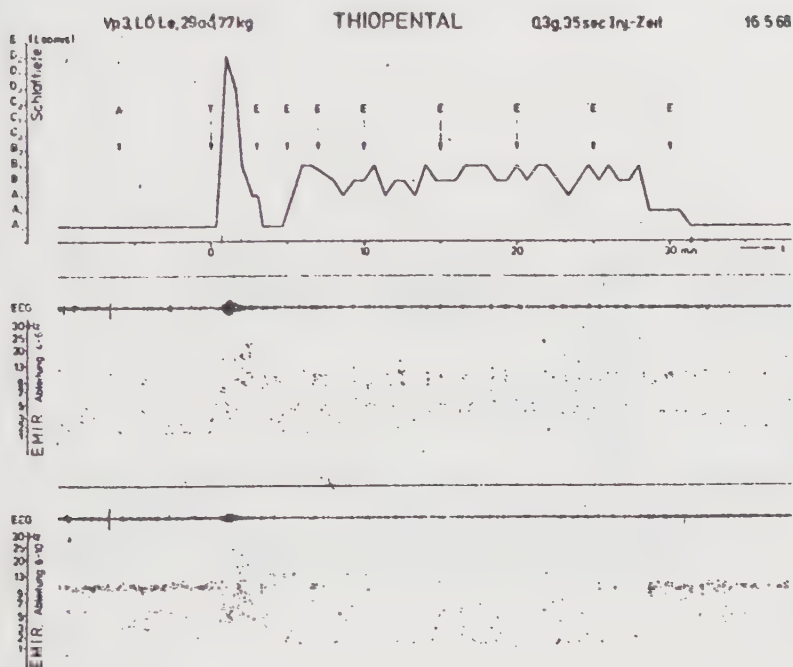


Abb. 15

Vp 3 Lö. Le. Versuch mit Thiopental
300 mg in 35 Sekunden

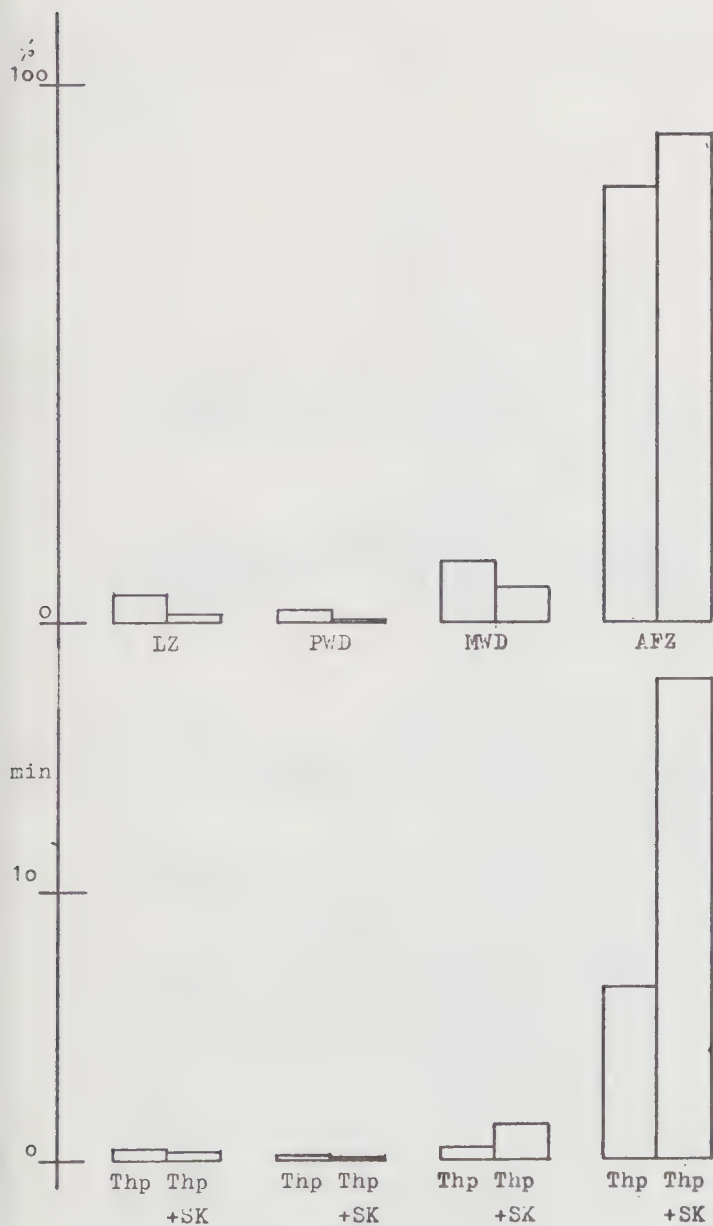


Abb. 17

Thiopental (Thp)

5 mg/kg in 10sec

Serumkonzentrat

500 ml SK +

Thiopental 5 mg/kg
in 10 sec

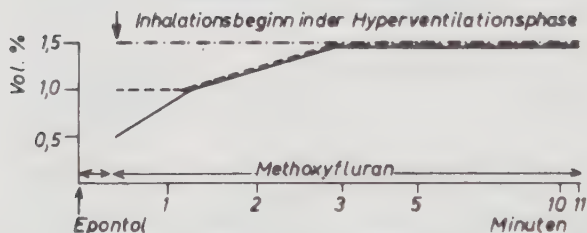


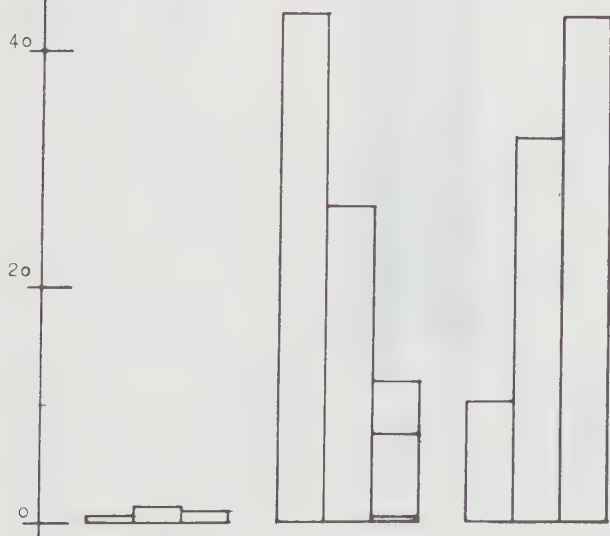
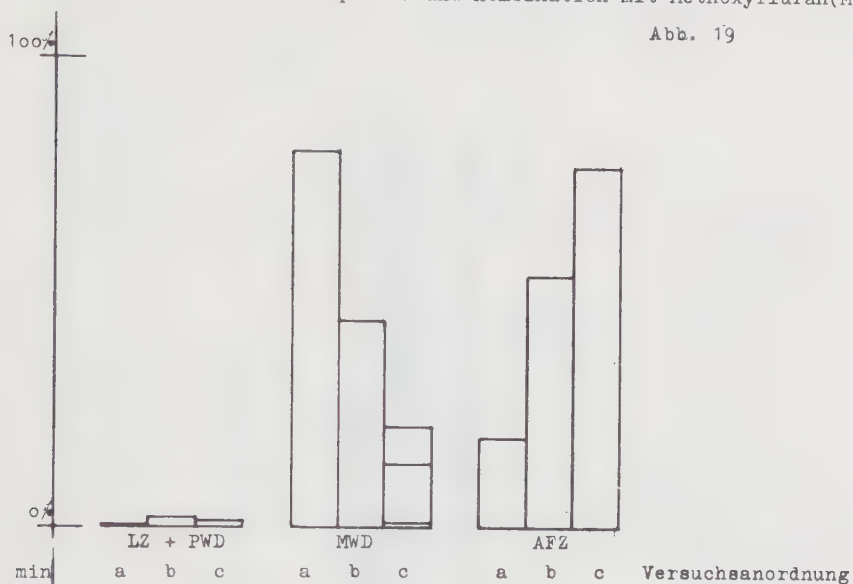
Abb. 18

Methoxyfluran-Vol%-Konzentration über 10 Minuten im klinischen Experiment nach Einleitung mit Propanidid (7 mg/kg).

- Beginn mit 1,5 Vol%
- Beginn mit 1,0 Vol% bis zur 80. Sekunde, in der 3. Minute werden 1,5 Vol% erreicht.
- Beginn mit 0,5 Vol%, alle 15 Sekunden Erhöhung der Konzentration um 0,1 Vol%, ab der 80. Sekunde alle 20 Sekunden, in der 80. Sekunde werden 1,0 Vol%, in der 3. Minute 1,5 Vol% erreicht.

Thiopental und Kombination mit Methoxyfluran(Mfl)

Abb. 19



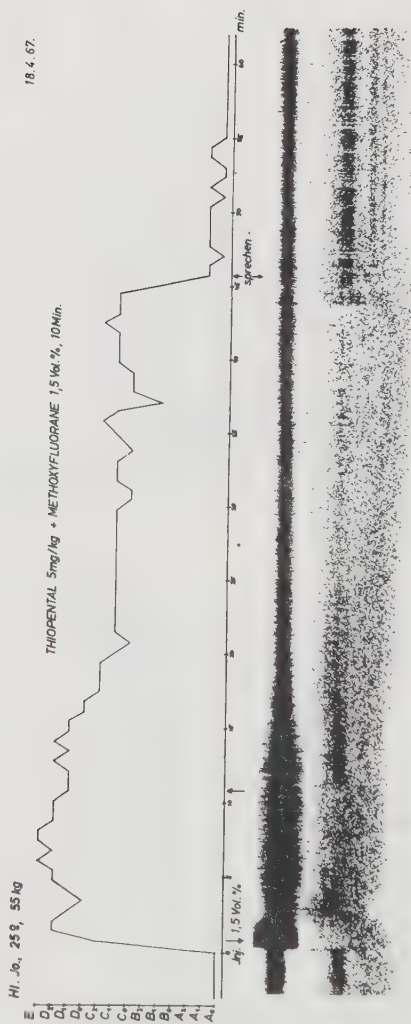


Abb. 20

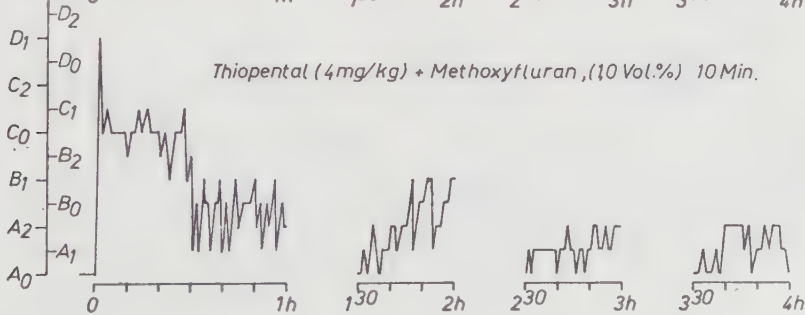
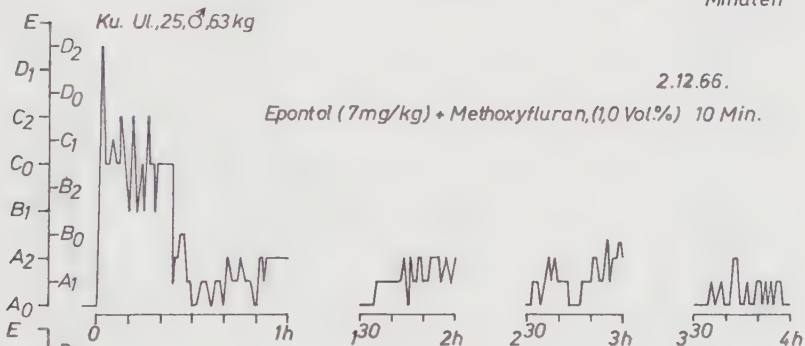
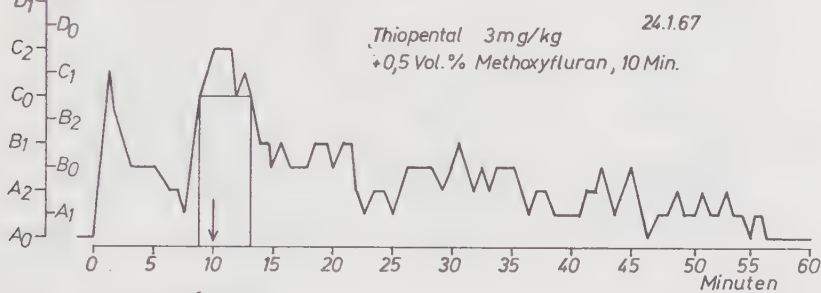
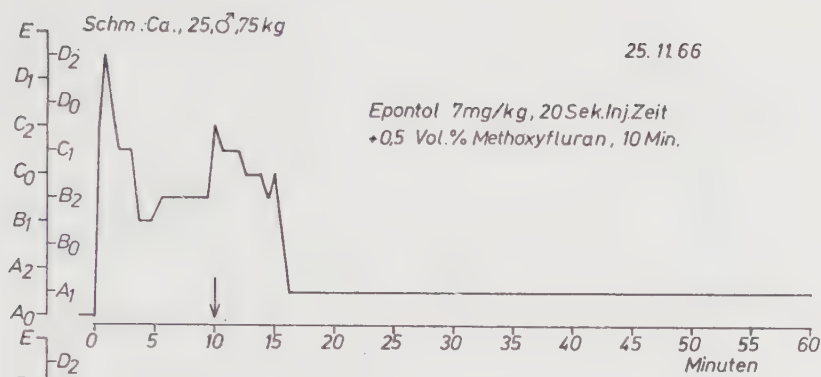


Abb. 21

100 %



0 %

min
40

30

20

10

0

LZ + PWD

MWD

AFZ

250 500

250 500

250 500

mg Thbb

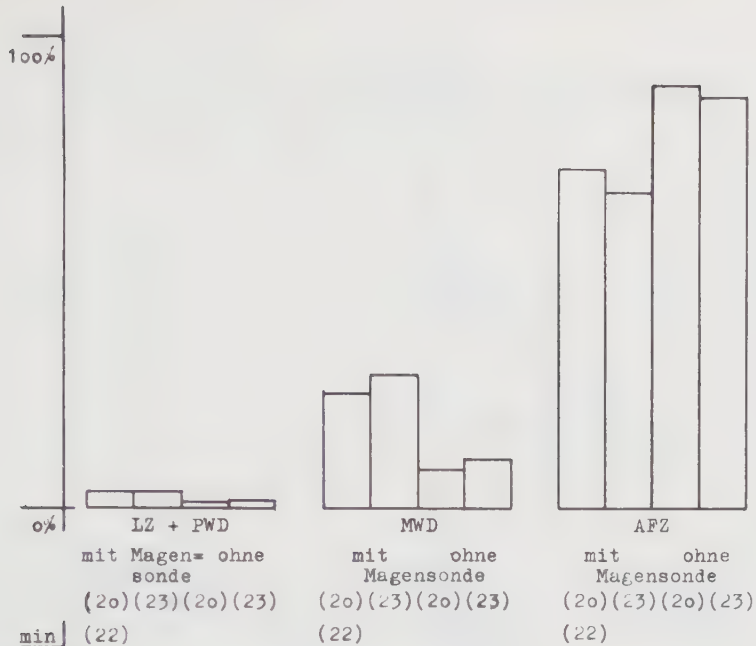
Thiobutabarbitol (Thbb)
250 und 500 mg
(14/24 Versuchspersonen)

Thbb 250 mg

Thbb 500 mg

Abb. 22





min
40

20

0

Propanidid 7 mg/kg KGW

Abb. 23

Injektionszeit 20 sec

(20) mit Magen-sonde 10 Versuchspersonen (22) m.Ms. 6 Vpn
 ohne Magen-sonde 4 Versuchspersonen
 (23) mit Magen-sonde 2 Versuchspersonen
 ohne Magen-sonde 1 Versuchsperson

Propomid 5 mg/kg, Injektionszeiten 10, 60 und 100 sec
 Versuchspersonen 6, 6 und 8

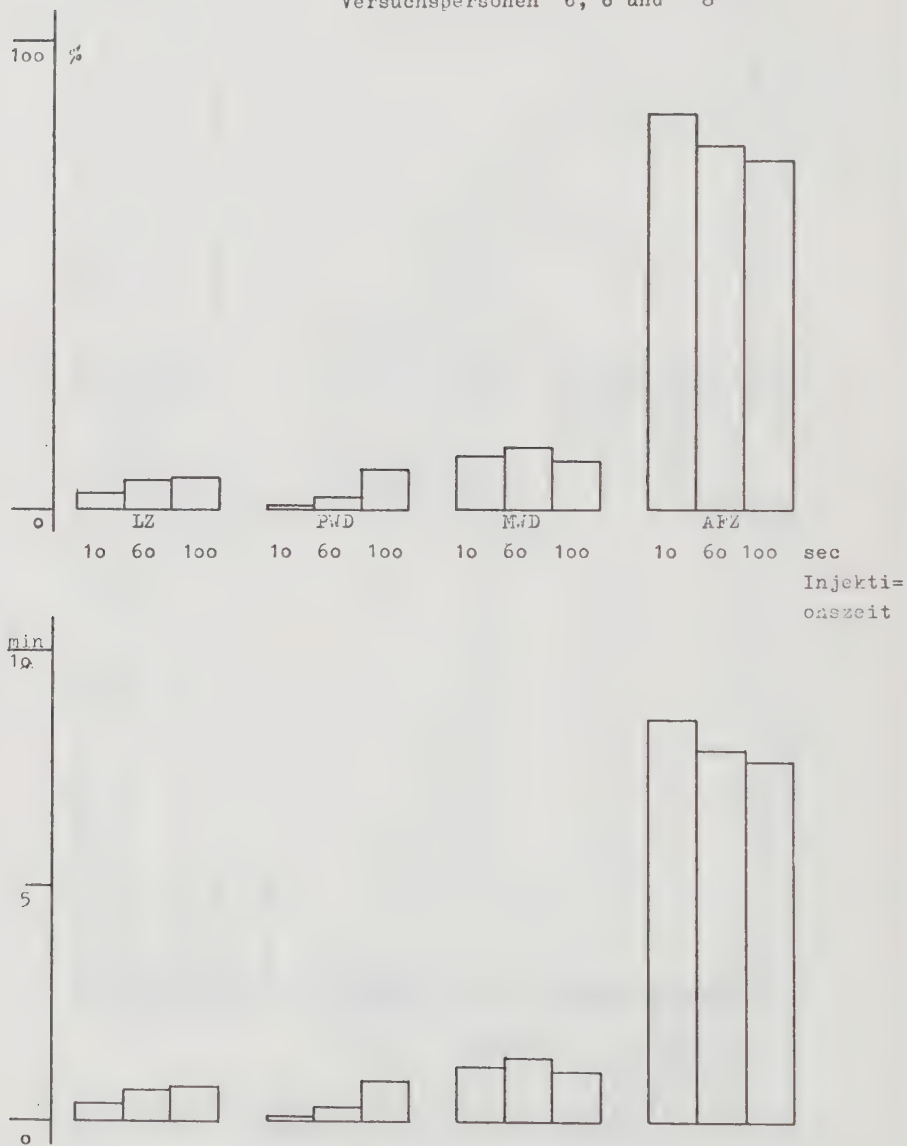
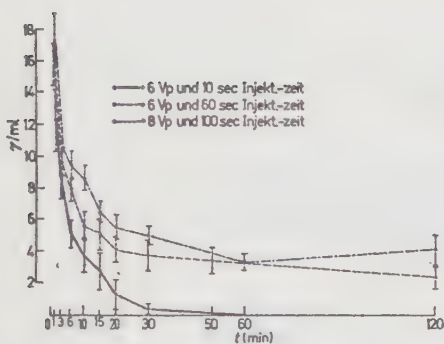
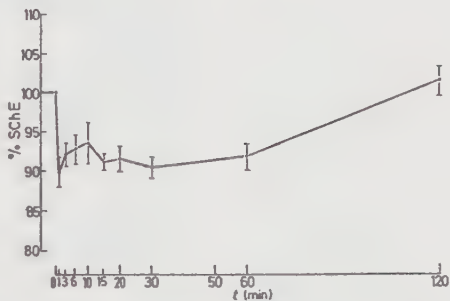
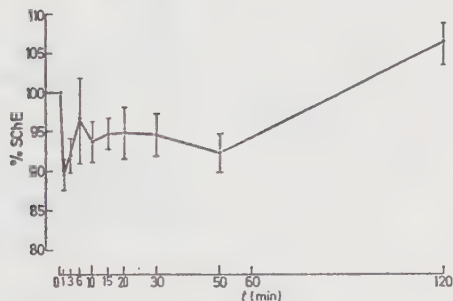
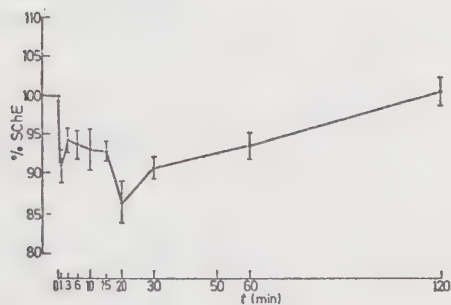


Abb. 24: Säulendarstellung der Narkosephasen

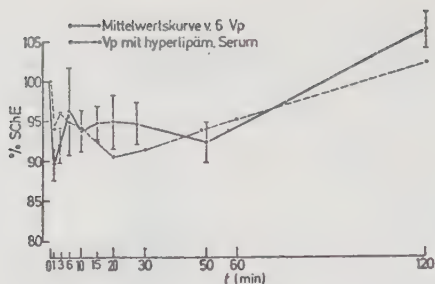


Propanididkonzentration im Serum nach Propanidid i.v. 5 mg/kg KG. Mittelwerte nach 3 verschiedenen Injektionen

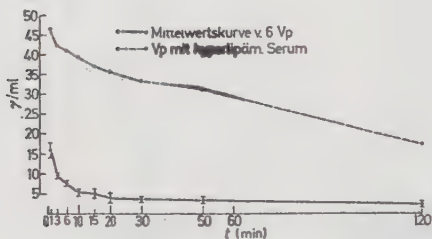
Abb. 25



a Serumcholinesteraseaktivität nach Propanidid i.v. 5 mg/kg KG. Mittelwertskurve von 6 Vpn. Injektion 10 sec.
b Serumcholinesteraseaktivität nach Propanidid i.v. 5 mg/kg KG. Mittelwertskurve von 6 Vpn. Injektion 60 sec.
c Serumcholinesteraseaktivität nach Propanidid i.v. 5 mg/kg KG. Mittelwertskurve von 8 Vpn. Injektion 100 sec

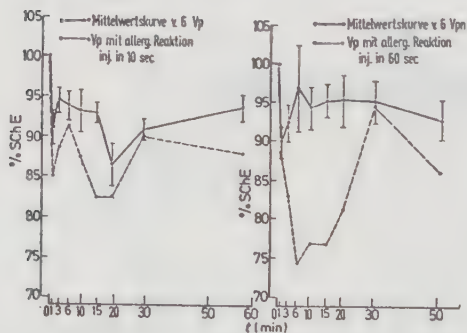


a

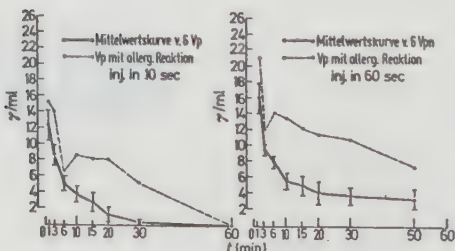


b

Abb. 26: a Serumcholinesteraseaktivität nach Propanidid i.v. 5 mg/kg KG, Injektionsdauer 60 sec. Stärkere Hemmung des Enzyms bei einer Hyperlipoproteinämie. b Propanididkonzentration im Serum nach Propanidid i.v. 5 mg/kg KG, Injektionsdauer 60 sec. Erhöhte Propanididkonzentration bei einer Hyperlipoproteinämie



a

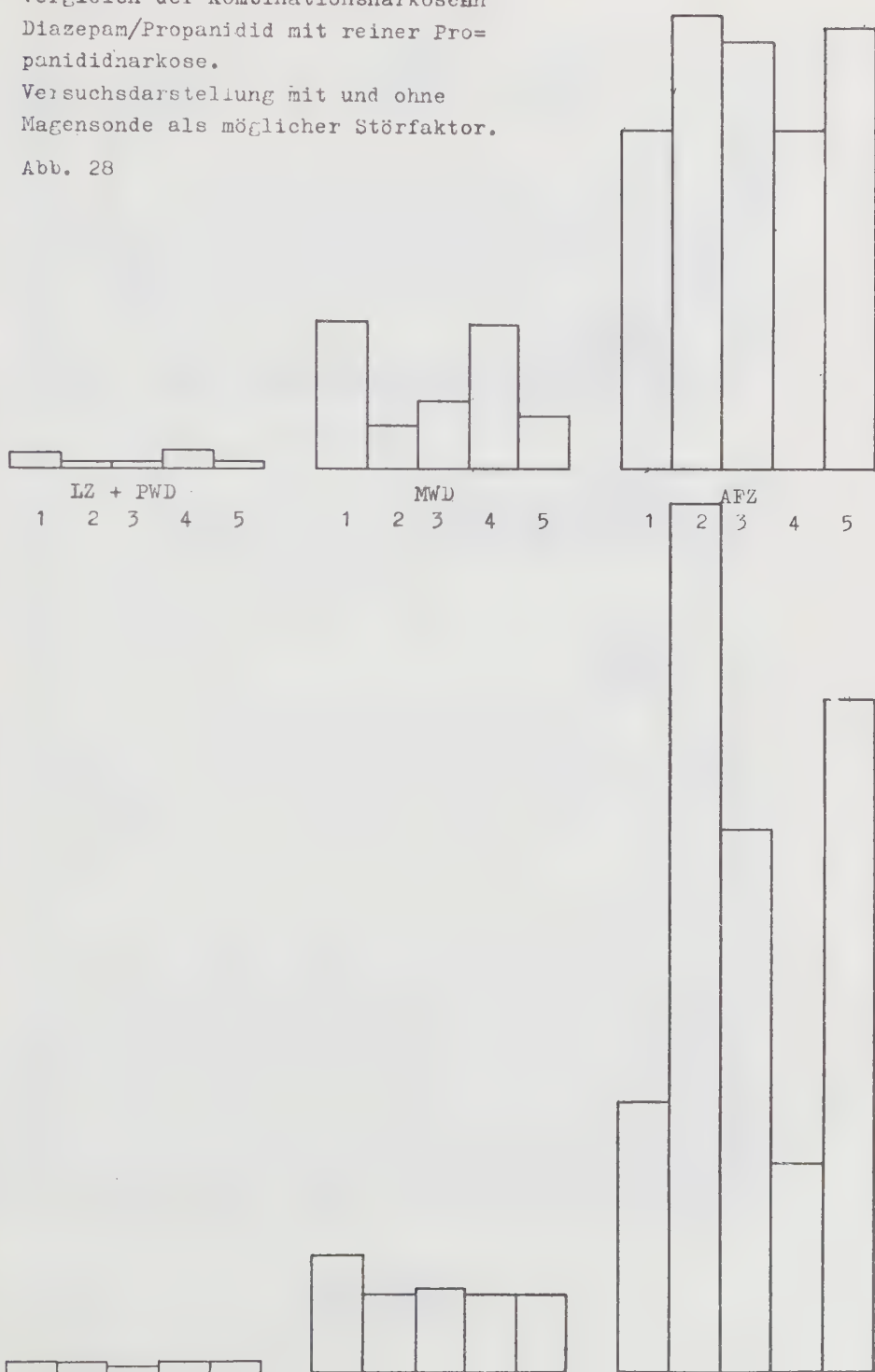


b

Abb. 27: a Serumcholinesteraseaktivität nach Propanidid i.v. 5 mg/kg KG, Injektionsdauer 10 sec und 60 sec. Stärkere Hemmung des Enzyms bei einer allergischen Reaktion. b Propanididkonzentration im Serum nach Propanidid i.v. 5 mg/kg KG, Injektionsdauer 10 und 60 sec. Erhöhte Propanididkonzentration bei einer allergischen Reaktion

Vergleich der Kombinationsnarkosen
Diazepam/Propanidid mit reiner Pro-
panididnarkose.
Versuchsdarstellung mit und ohne
Magensonde als möglicher Störfaktor.

Abb. 28



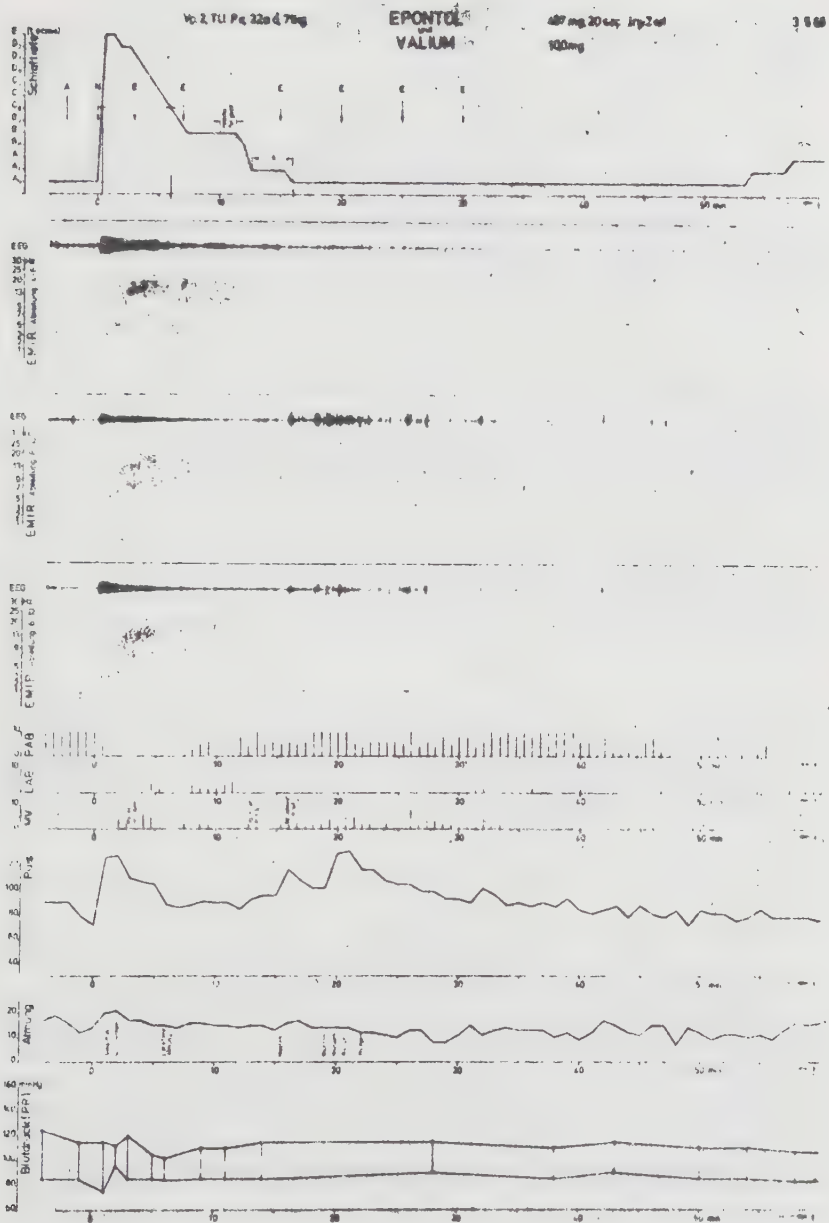


Abb. 30

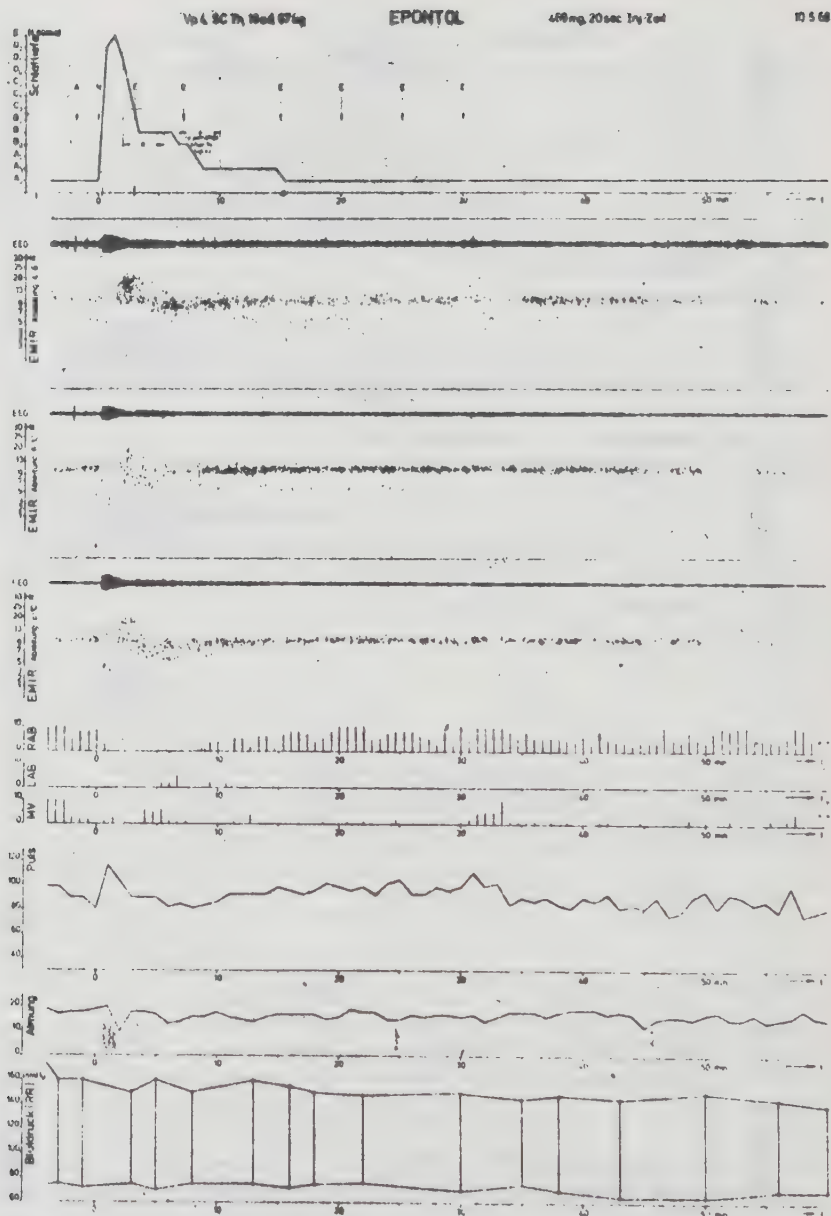


Abb. 31

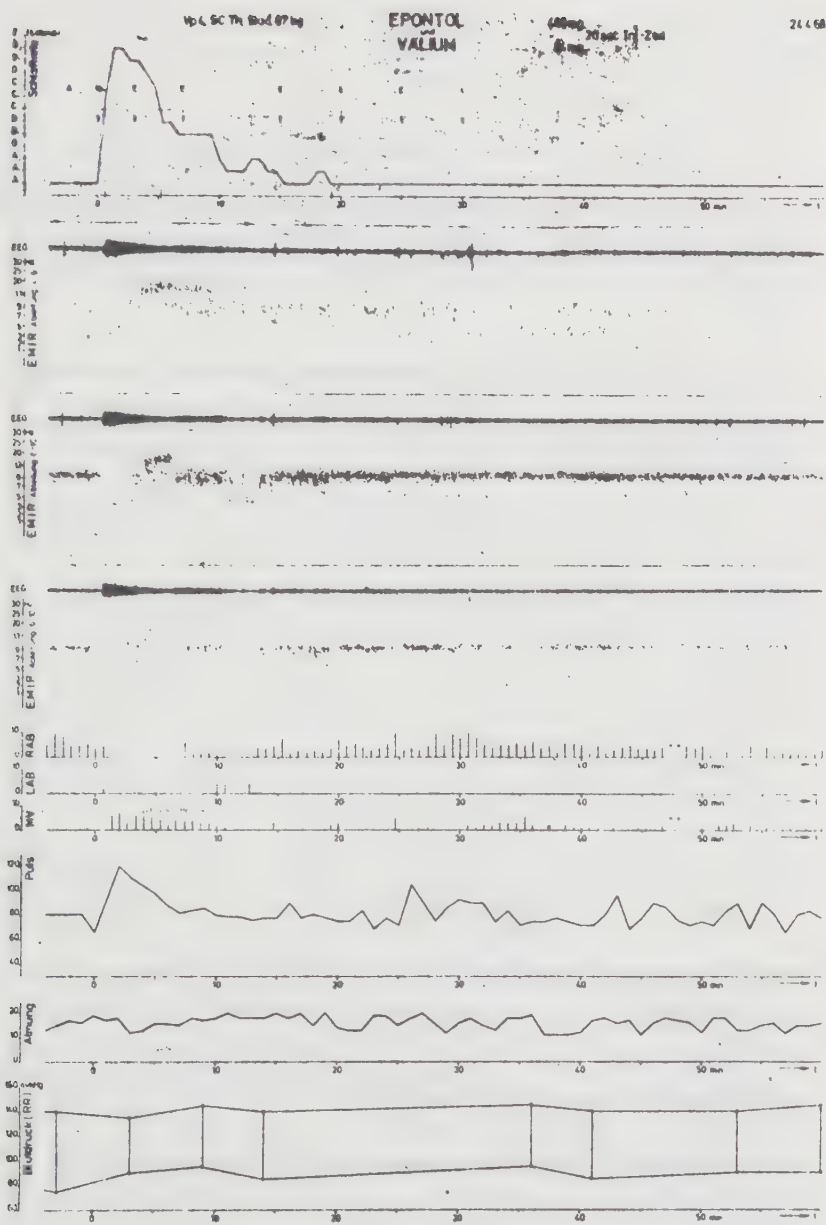


Abb. 32

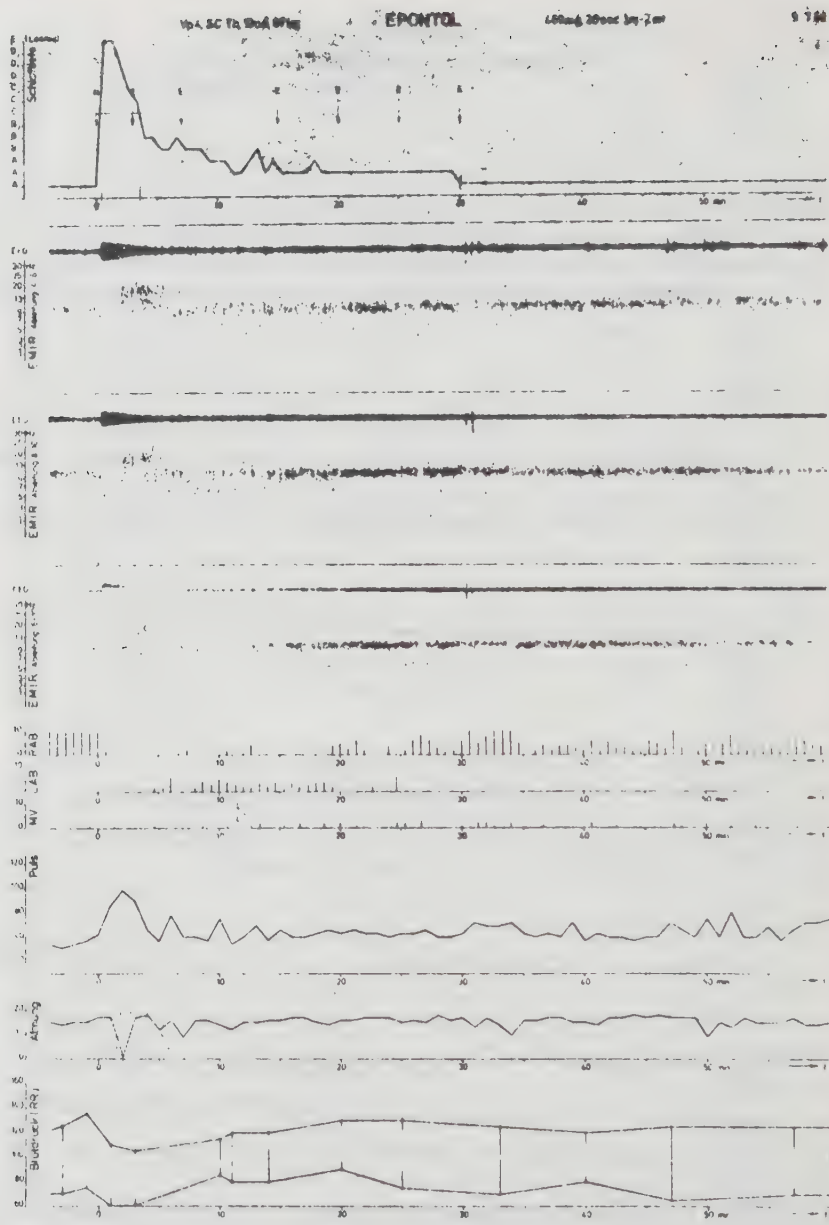


Abb. 33

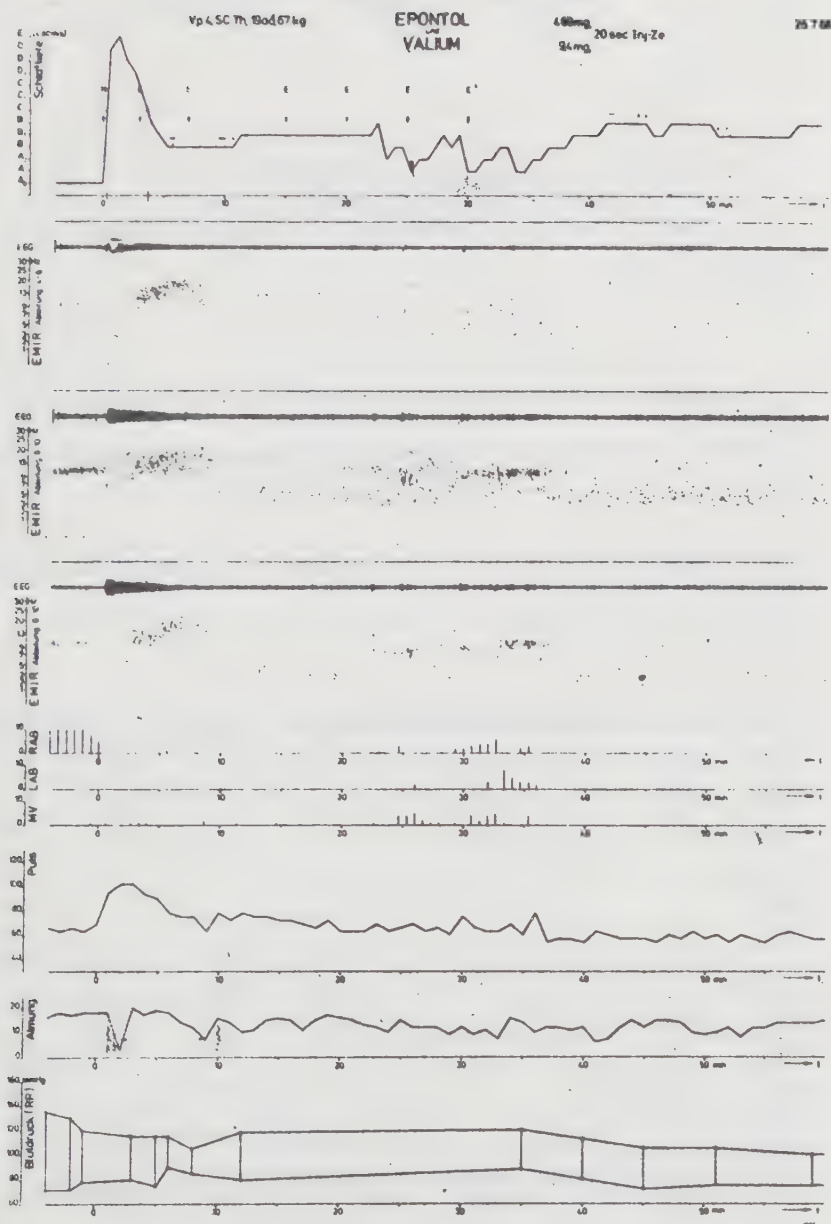


Abb. 34

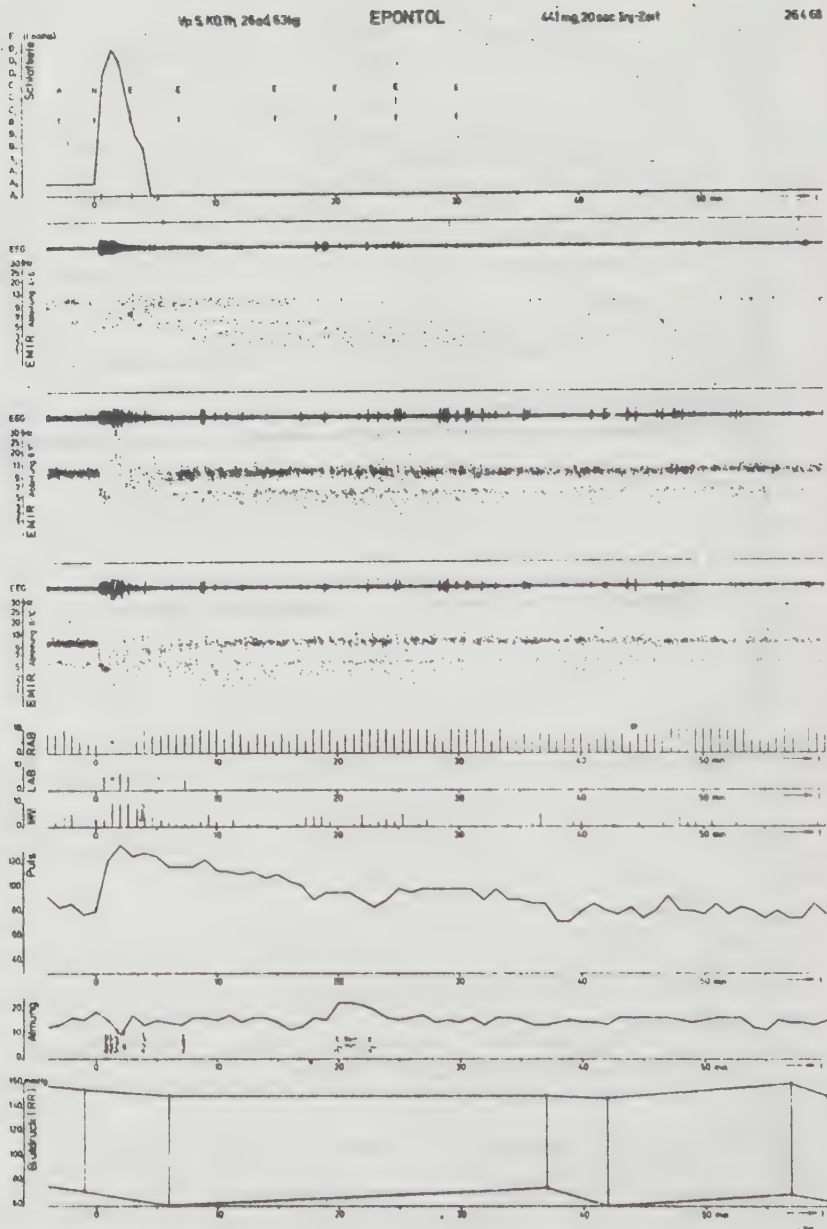


Abb. 35

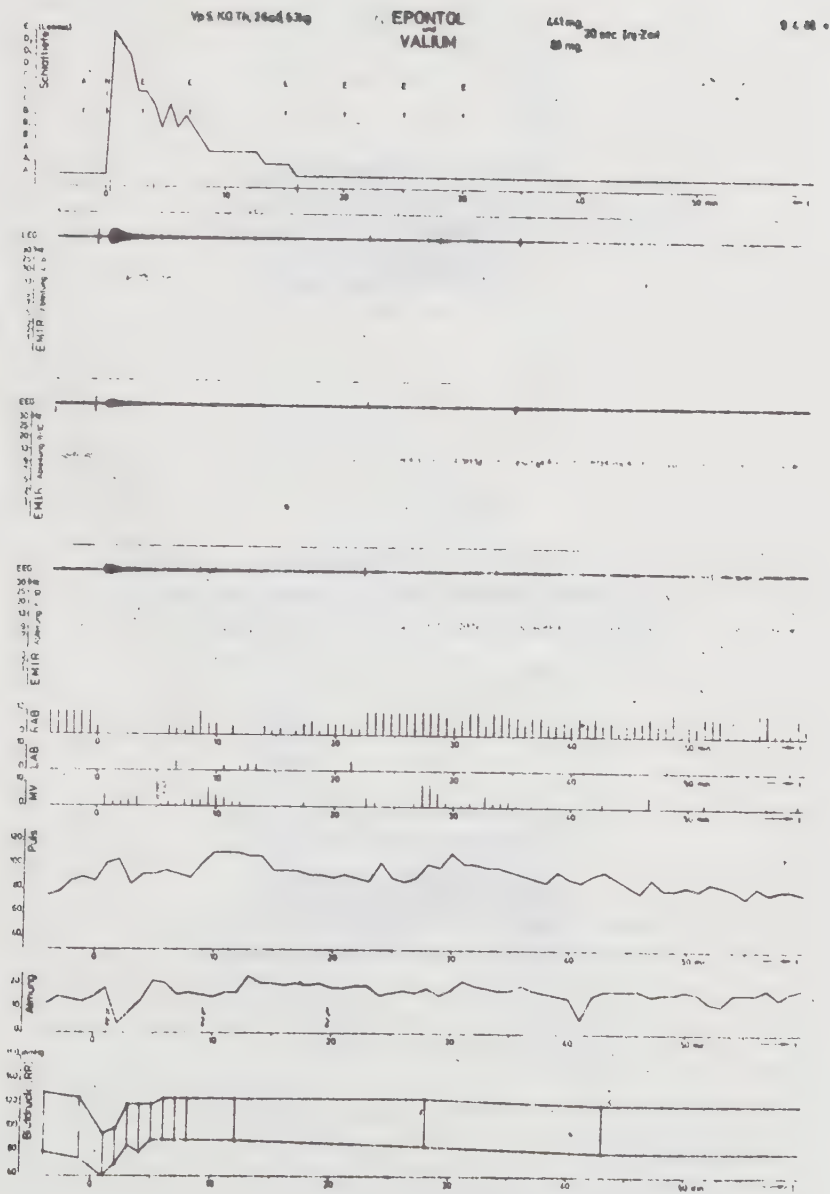


Abb. 36

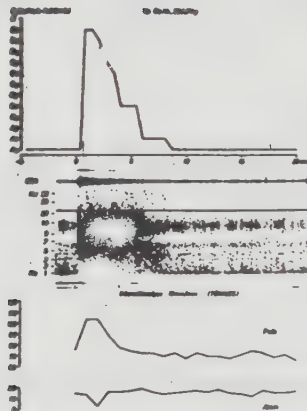


Abb. 37 Schlafstiefenkurve und Intervallanalyse von Vp. No. 11.
während der Narkose (Spontol 7 mg/kg) vor Alkoholbe-
lastung

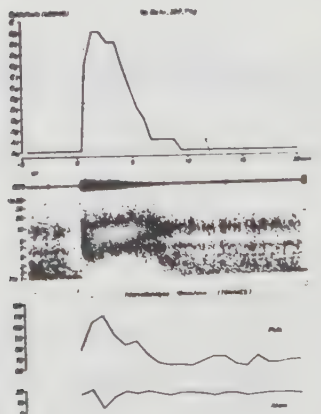


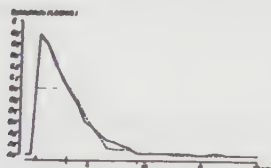
Abb. 38 Schlafstiefenkurve und Intervallanalyse von Vp. No. 11.
während der Narkose (Spontol 7 mg/kg) nach Alkohol-
belastung



Mittlere SCH-E-Aktivität von 6 Vpm. während der Narcose
(Epontol 7 mg/kg) vor (—) und nach (----) Alkohol-
belastung



Abb. 39 Mittlere Propanididkonzentration im Serum von 6 Vpm.
während der Narcose vor (—) und nach (----) Al-
koholbelastung

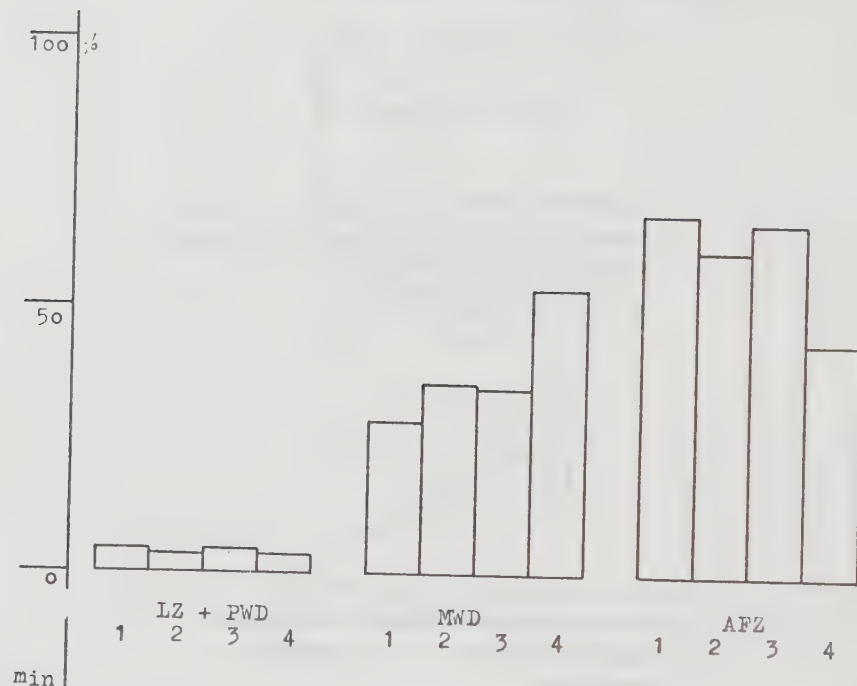


Mittlere Schlaftiefe von 6 Vpm. während der Narcose
(Epontol 7 mg/kg) vor (—) und nach (----) Al-
koholbelastung



Abb. 40 Propanididkonzentration im Serum und SCH-E-Aktivität von
Vp. Be. Wo. (23, ♂, 64 kg) während der Narcose (Epontol
7 mg/kg, 20 sec. Inj. Zeit) vor (—) und nach (----)

Abb. 41: Beeinflussung der Propanidid-Narkosephasen durch Alkohol bei 6 Normalpersonen und einer Versuchsperson (path. Leberwerte).



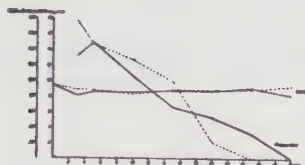
- 1: Propanidid 7 mg/kg
- 2: Propanidid 7 mg/kg (path. Leberwerte)
- 3: Alkohol (110-150 ml 38%igen Schnaps) + Propanidid 7 mg/kg
- 4: Alkohol (w.o.) + Propanidid (path. Leberwerte)

20 sec Inj.zeit

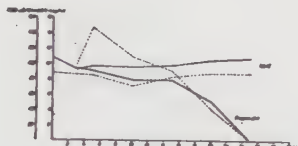
"

"

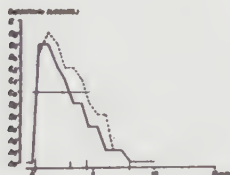
"



Propanididkonzentration im Serum und SCE-Aktivität von Vp. Be. Hi. (20, ♂, 71 kg) während der Narkose (Eponal 7 mg/kg, 20 sec.Inj.Zeit) vor (—) und nach (----) Alkoholbelastung; letzte Alkoholdosis 6 Std. vor Narkosebeginn



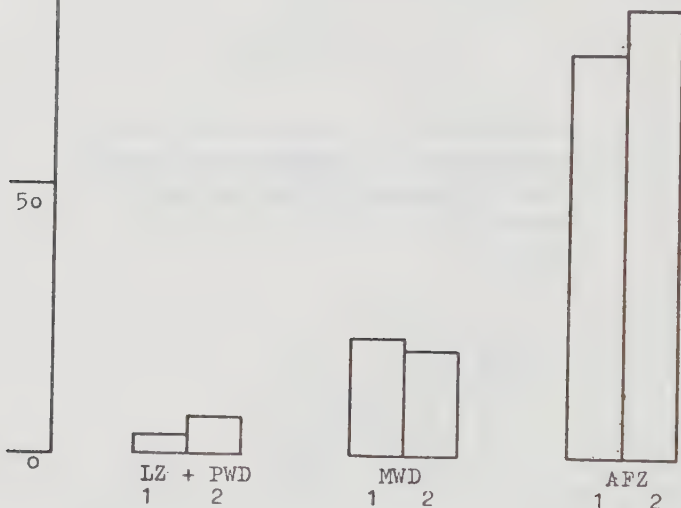
Propanididkonzentration im Serum und SCE-Aktivität von Vp. Be. Ro. (24, ♂, 80 kg) während der Narkose (Eponal 7 mg/kg, 30 sec.Inj.Zeit) vor (—) und nach (----) Alkoholbelastung; letzte Alkoholdosis 6 Std. vor Narkosebeginn



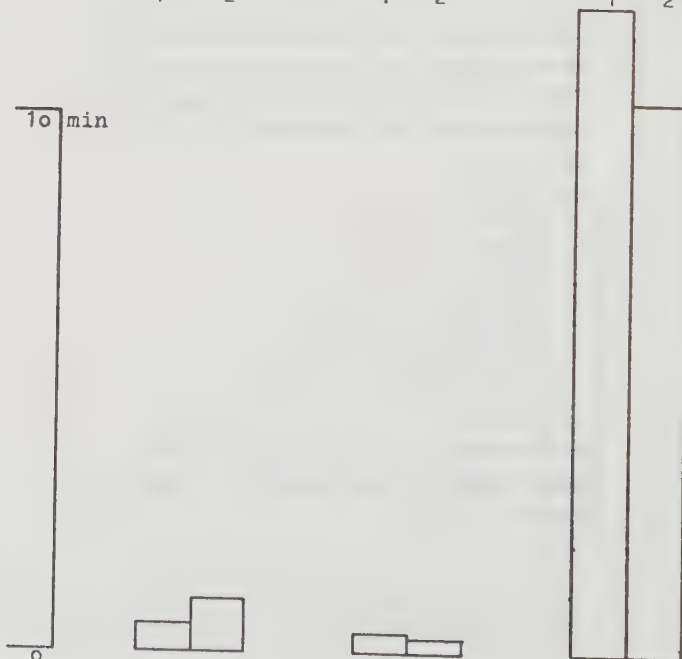
Schlafstiefenkurve von Vp. Be. Ro. während der Narkose (Eponal 7 mg/kg) vor (—) und nach (----) Alkoholbelastung

100 %

Abb. 43: Beeinflussung der Propanididnarkose durch Prämedikation mit Prostigmin.



10 min



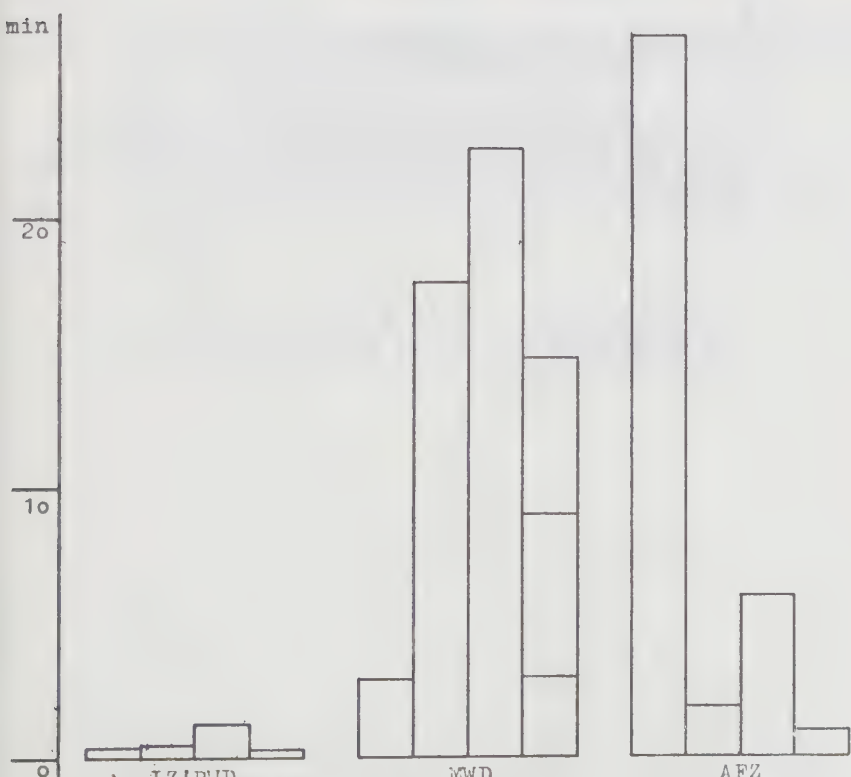
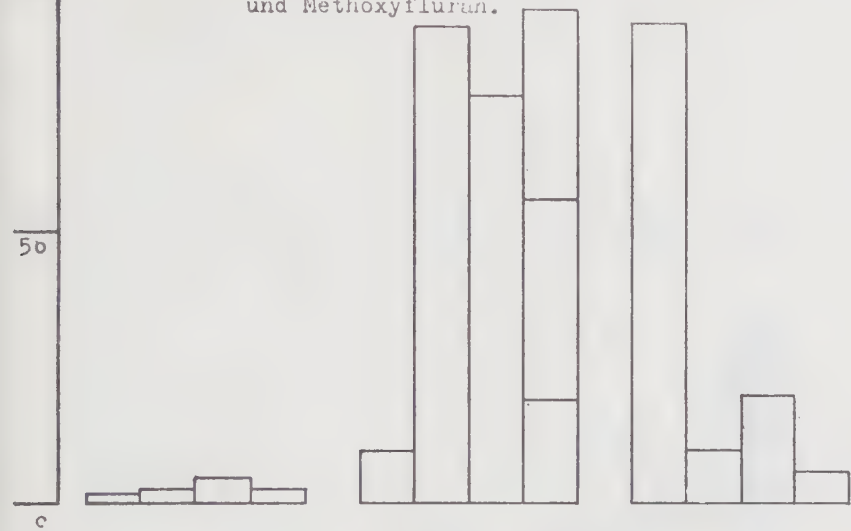
1: Prostigmin 0,5 mg + Propanidid 500 mg

12 Vpn

2: Propanidid 500 mg

43 Vpn

100 % Abb. 44: Propanidid in Kombination mit Halothan und Methoxyfluran.



LZ+PWD				MWD				AFZ			
H	M1	M2	M3	H	M1	M2	M3	H	M1	M2	M3
H: Prop 500 mg + Halothan 1 Vol%				H: Prop 500 mg + Halothan 1 Vol%				H: Prop 500 mg + Halothan 12 Vpn			
M1: Prop 500 mg + Methoxyfluran 1,5 Vol%				M1: Prop 500 mg + Methoxyfluran 1,5 Vol%				M1: Prop 500 mg + Methoxyfluran 1 Vp			
M2: " + " 1,0 Vol%				M2: " + " 1,0 Vol%				M2: " + " 1 Vp			
M3: " + " 0,5 Vol%				M3: " + " 0,5 Vol%				M3: " + " 1 Vp			

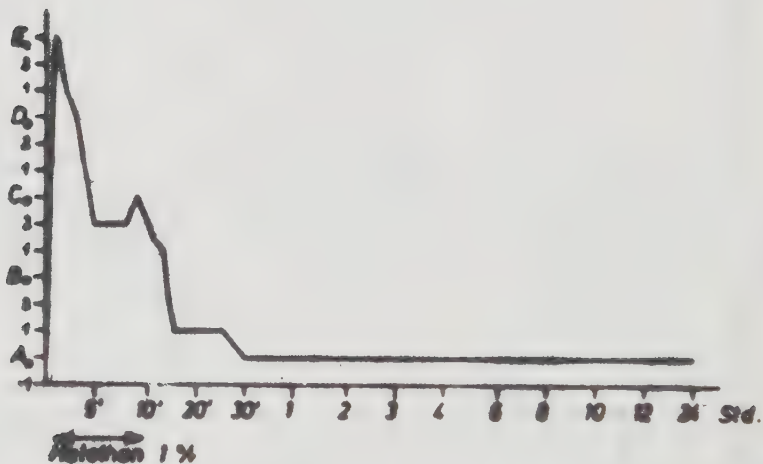


Abb. 45

Schlauftiefenkurve der Vp 9 nach iv-Injektion von Propanidid (500 mg in 2,5% Lösung) und Halothan-Inhalation.

SCHM. Ca. 25⁸, 75 kg

18.4.67

EPONTOL 7mg/kg + HALOTHANE, 10 Min.

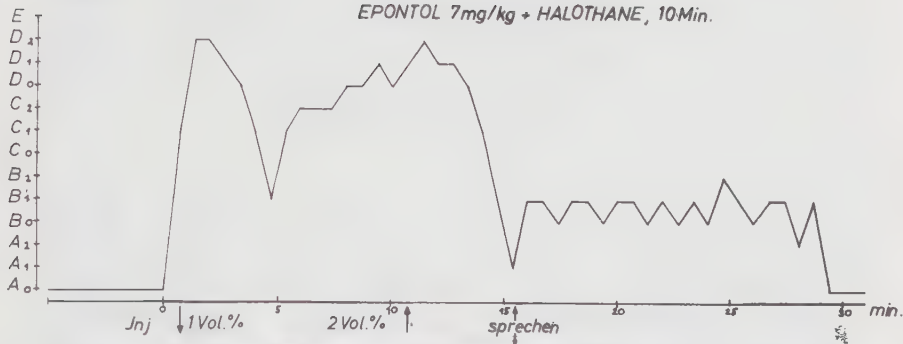


Abb. 46

v. SCHI. Ma., 26♂, 70 kg

18. 4. 67.

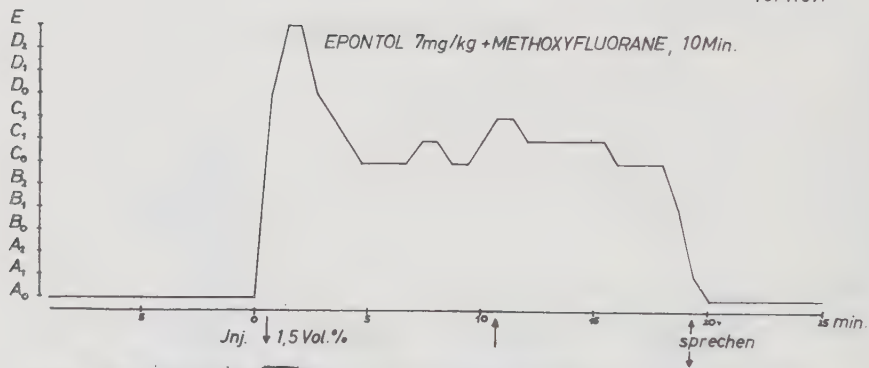


Abb. 47

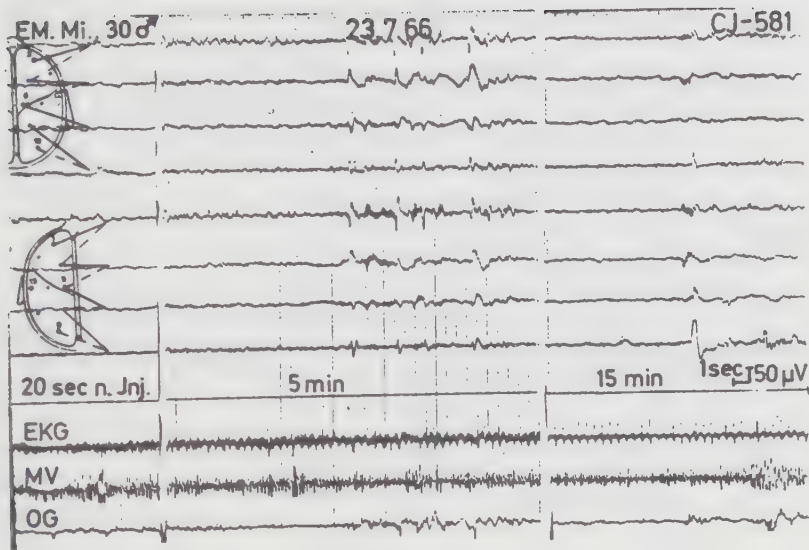


Abb. 48. EEG, EKG, Mikrovibrationen (MV) und Okulogramm (OG) in den ersten Minuten nach der Injektion von 2 mg/kg Körpergewicht CI-581 bei einer gesunden Versuchsperson (Em. Mi., 30 Jahre). Das EEG zeigt in der 5. min das Vorherrschen einer etwa 30 Mikrovolt hohen 5-7/sec Theta-Aktivität (Papiergeschwindigkeit 7,5 mm/sec). Dazu gesellen sich bei dieser Versuchsperson in der 5. min vorübergehend bilateral-synchrone, steile, langsame Wellen

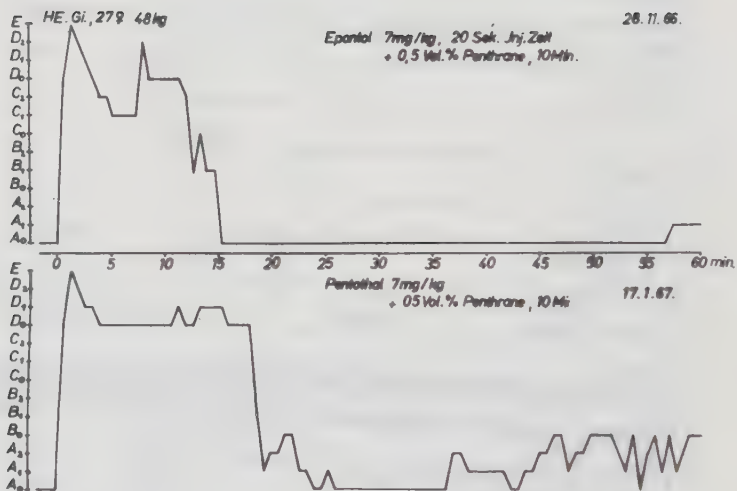


Abb. 49



Abb. 49 Im EEG das Auftreten annähernd rhythmischer, steiler und langsamer Wellen in der 3. min nach Beginn der Injektion von CI-581 bei einer gesunden Versuchsperson (Schw. El., 23 Jahre).

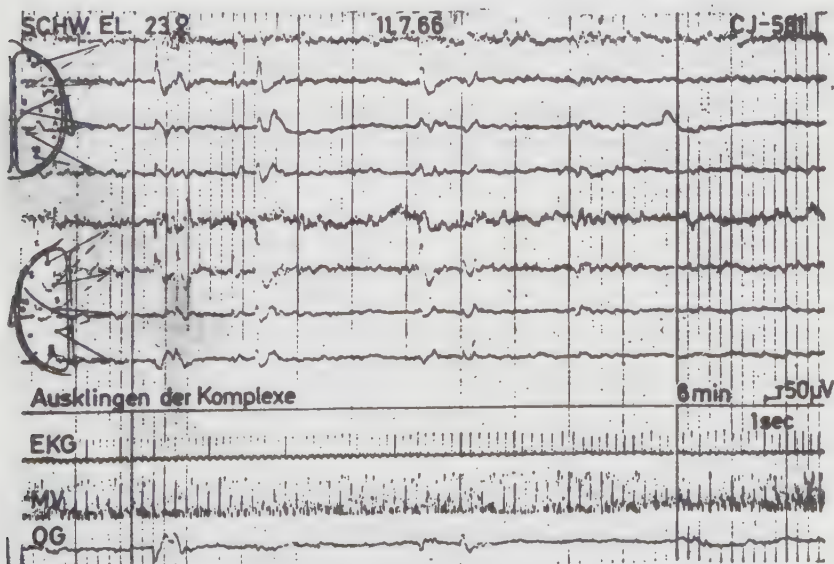


Abb. 50 Im EEG das Ausklingen der Serie von steilen und langsamen Wellen in der 6. min nach Beginn der Injektion von CI-581 bei einer gesunden Versuchsperson (Schw. El., 23 Jahre)

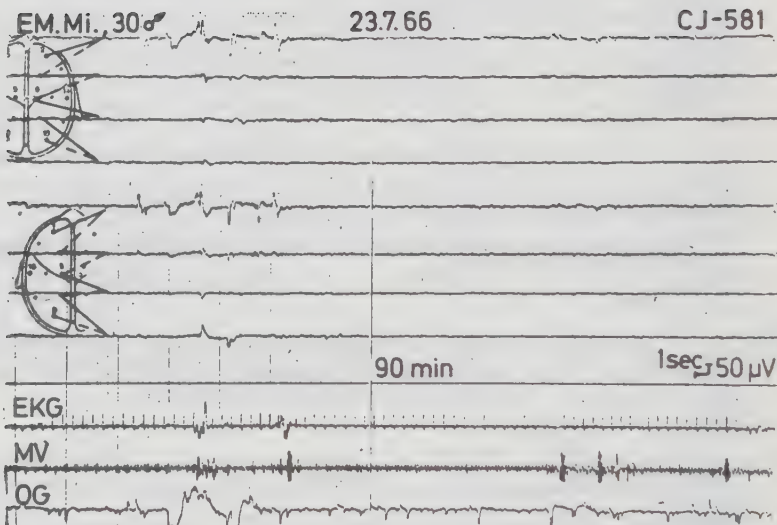
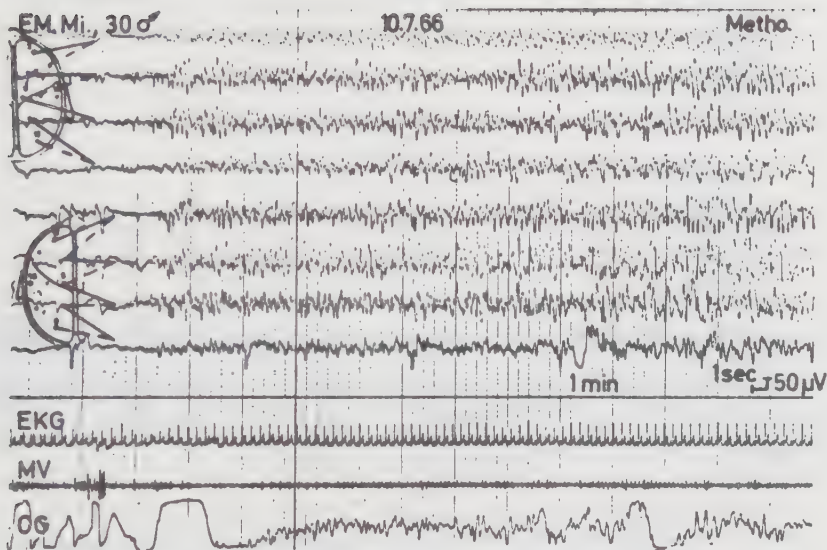
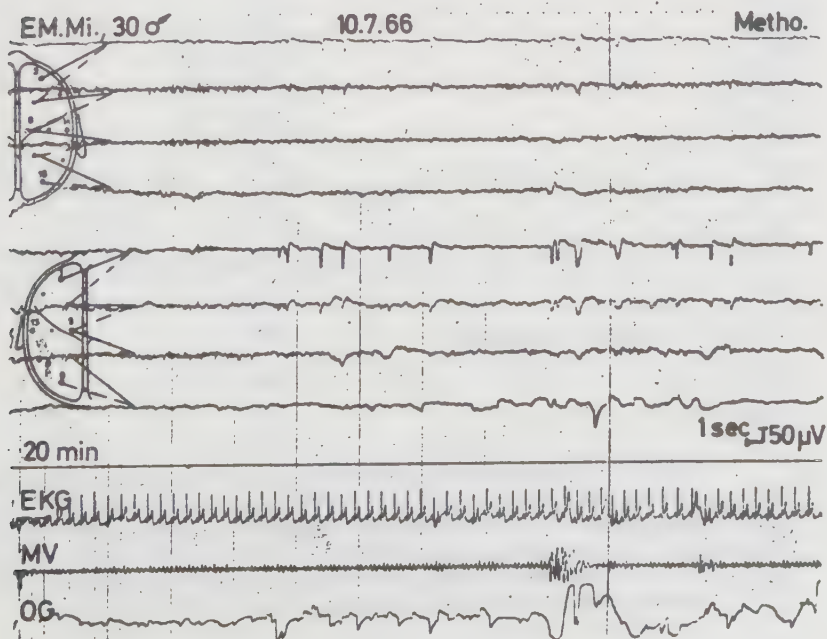


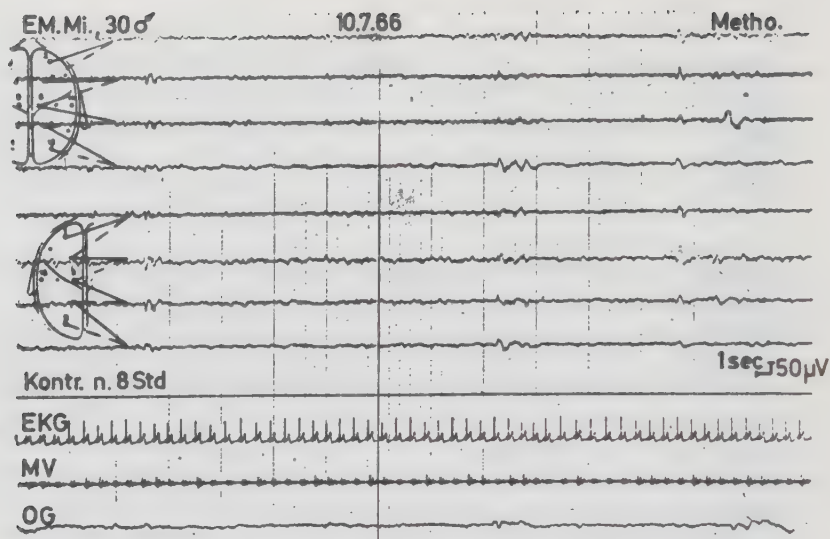
Abb. 51 Im EEG 90 min nach der Injektion von CJ-581 Angleich der Aktivität an das Ausgangsverhalten mit kleiner 9-11/sec-Aktivität bei einer gesunden Versuchsperson (Em Mi 30 Jahre). Im Okulogramm Nystagmus



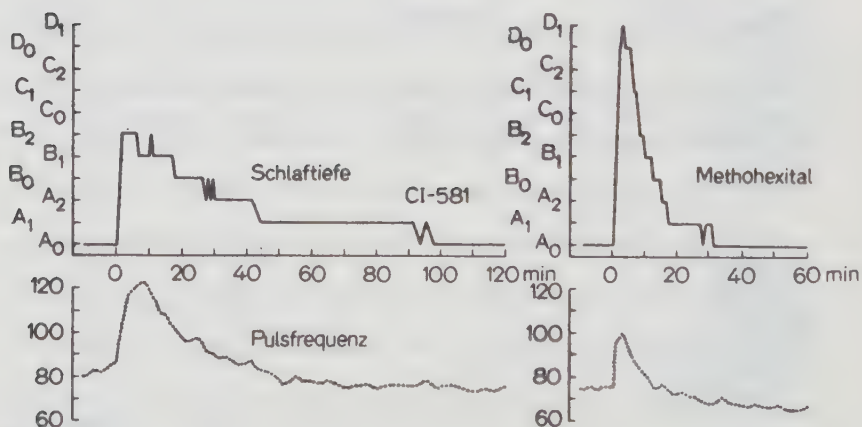
Im EEG 30 sec nach Beginn der Injektion von 2 mg/kg Körpergewicht Methohexital bei einer gesunden Versuchsperson (Em. Mi., 30 Jahre). Rascher Übergang in hohe, langsame und überlagernde, raschere Aktivität



Im EEG 20 min nach Methohexital-Injektion bei einer gesunden Versuchsperson (Em. Mi., 30 Jahre) diffuse, rasche Aktivität



Im EEG 8 Std nach Methohexital-Injektion neuerliches Auftreten von diffuser, langsamer Aktivität mit Vertexwellen und kleinen Sigmaspindeln, entsprechend leichten bis mittleren Schlafstadien



Ablauf der Narkose- und Schlafstadien (obere Kurve) und der Pulsfrequenzänderungen (untere Kurve) nach CI-581 (linker Bildteil) und Methohexital (rechter Bildteil). Länger anhaltende Schläfrigkeit nach CI-581 als nach Methohexital, dabei jedoch geringere Schlaptiefe. Nach CI-581 stärkere initiale Tachycardie als nach Methohexital, im weiteren Verlauf Absinken der Pulsfrequenz unter das Ausgangsverhalten nach beiden Injektionen

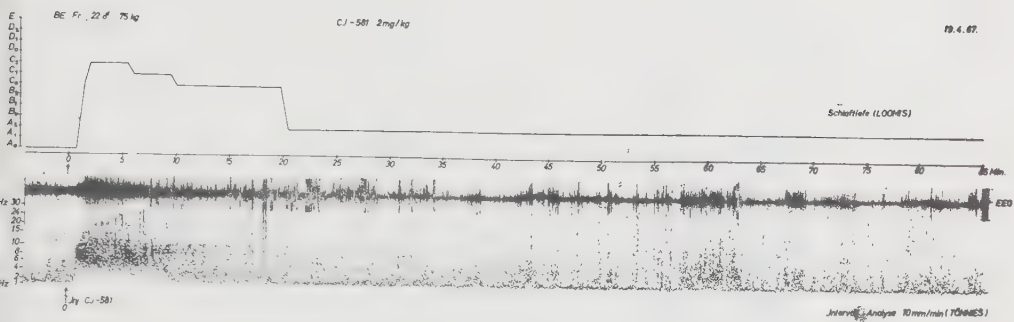


Abb. 54

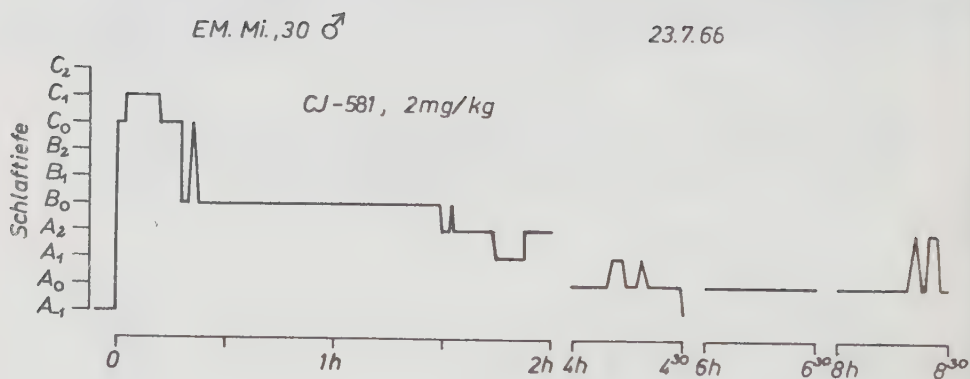
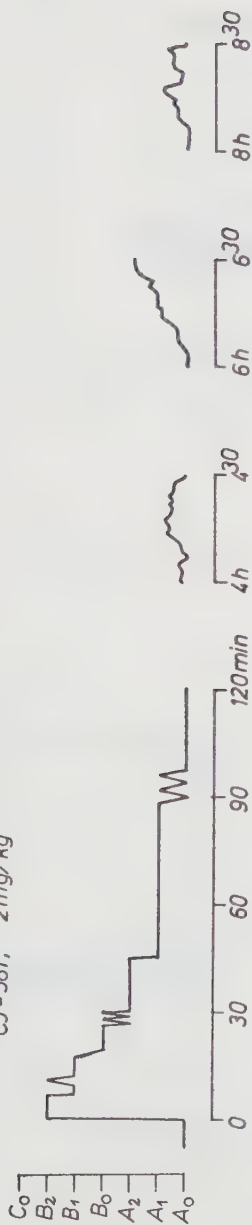


Abb. 55

CJ-581, 2 mg/kg



Methohexital, 2 mg/kg

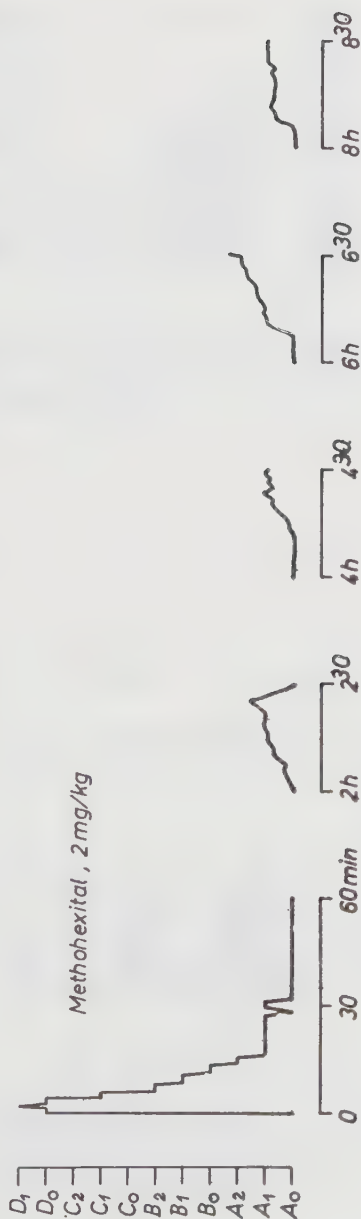


Abb. 56
Schlafteiefenmittelwerte

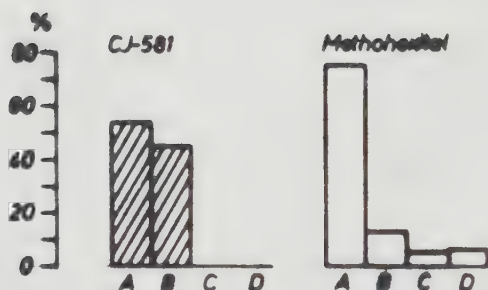


Abb. 57

Mittelwerte der erreichten
Schlauftiefen

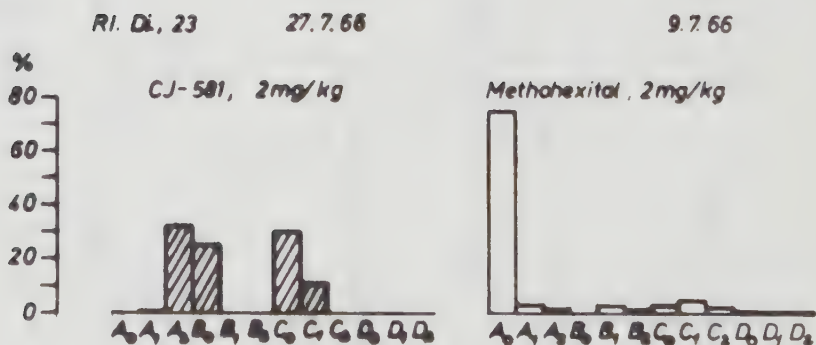


Abb. 58

Schlauftiefen einer Versuchsperson,
die tiefere Schlauftiefen als C-0
erreicht hat.

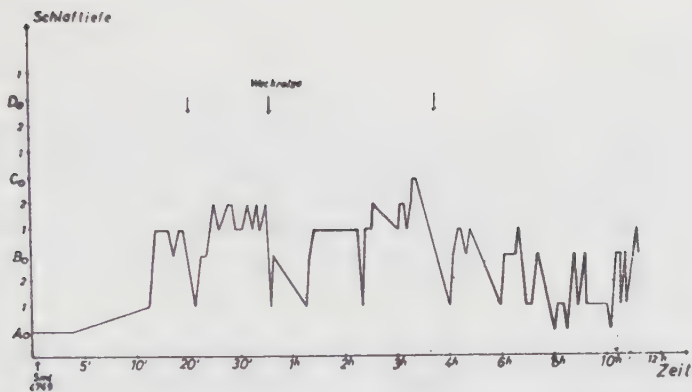


Abb 59 Schlafstadienkurve der Vp23 nach 5ml (4-25mg) Dehydrabenzperidol i.v.

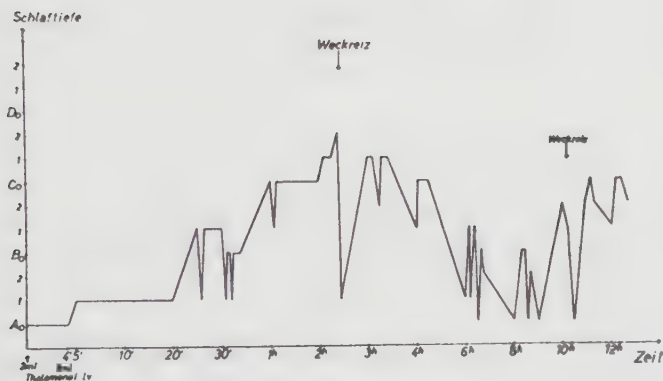


Abb 60 Schlafstadienkurve der Vp23 nach 10ml Thalamonal i.v.

Schlafteiefe

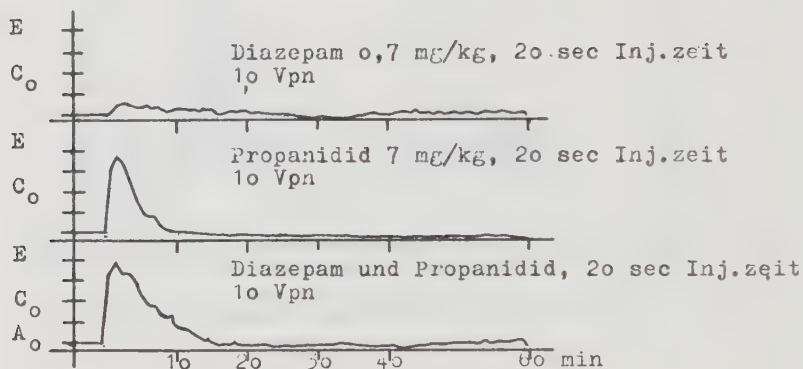


Abb. 61: Mittelwertskurven von Diazepam 0,7 mg/kg in 20sec, Propanidid 7 mg/kg - 20 sec Injektionszeit, Diazepam und Propanidid in 20 sec in gleicher Dosierung.

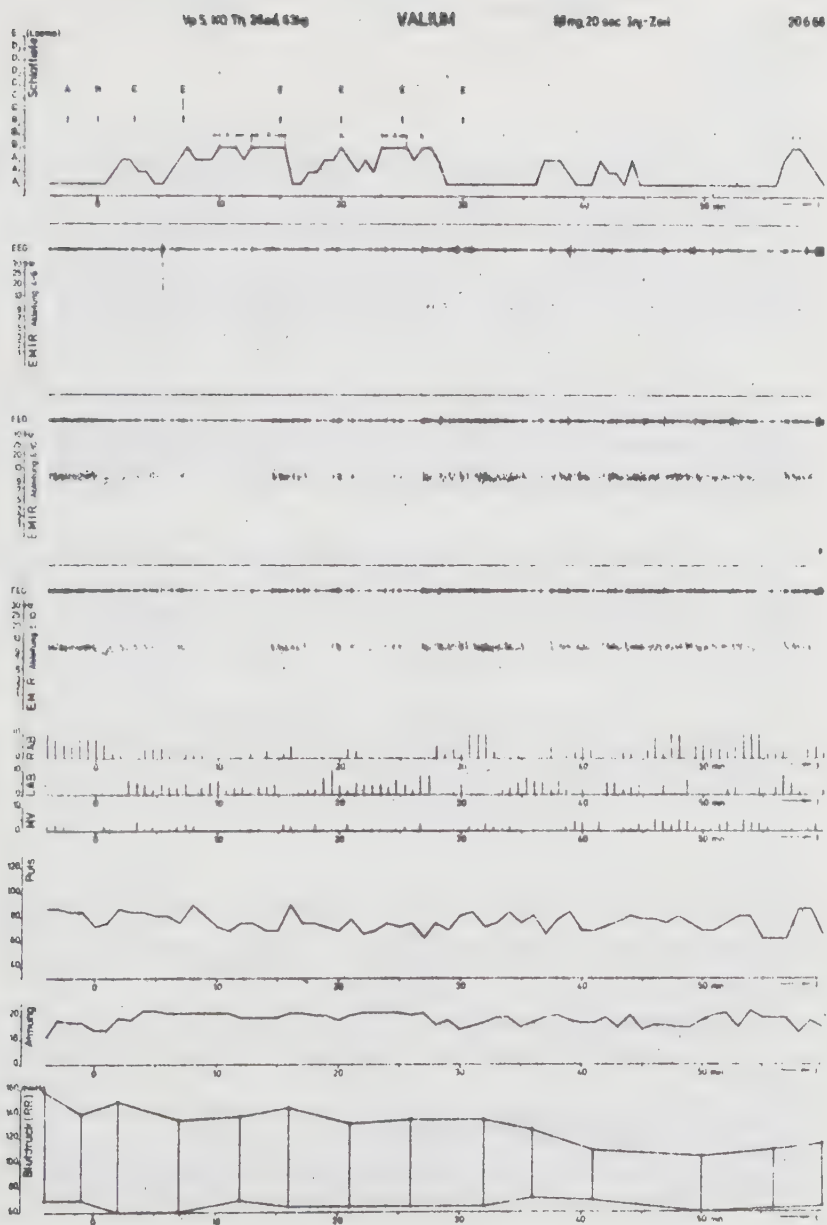


Abb. 62

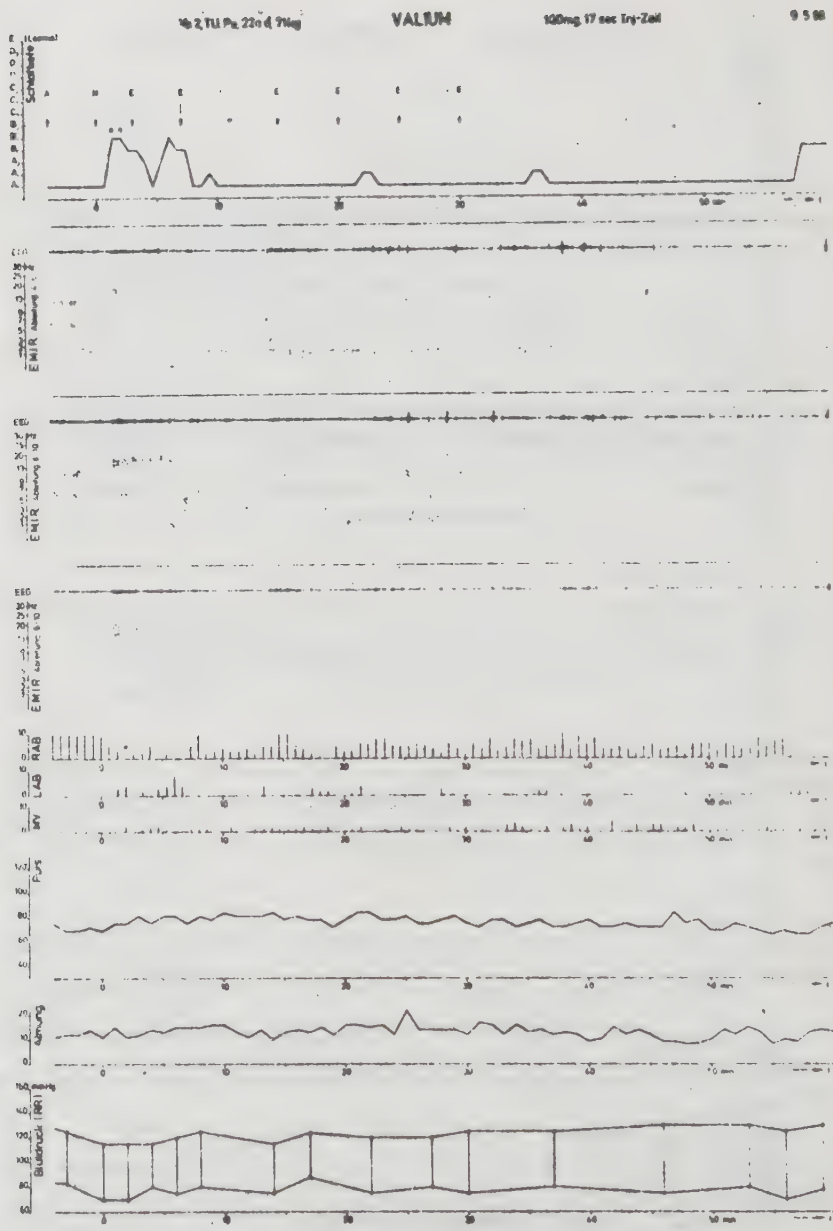


Abb. 63

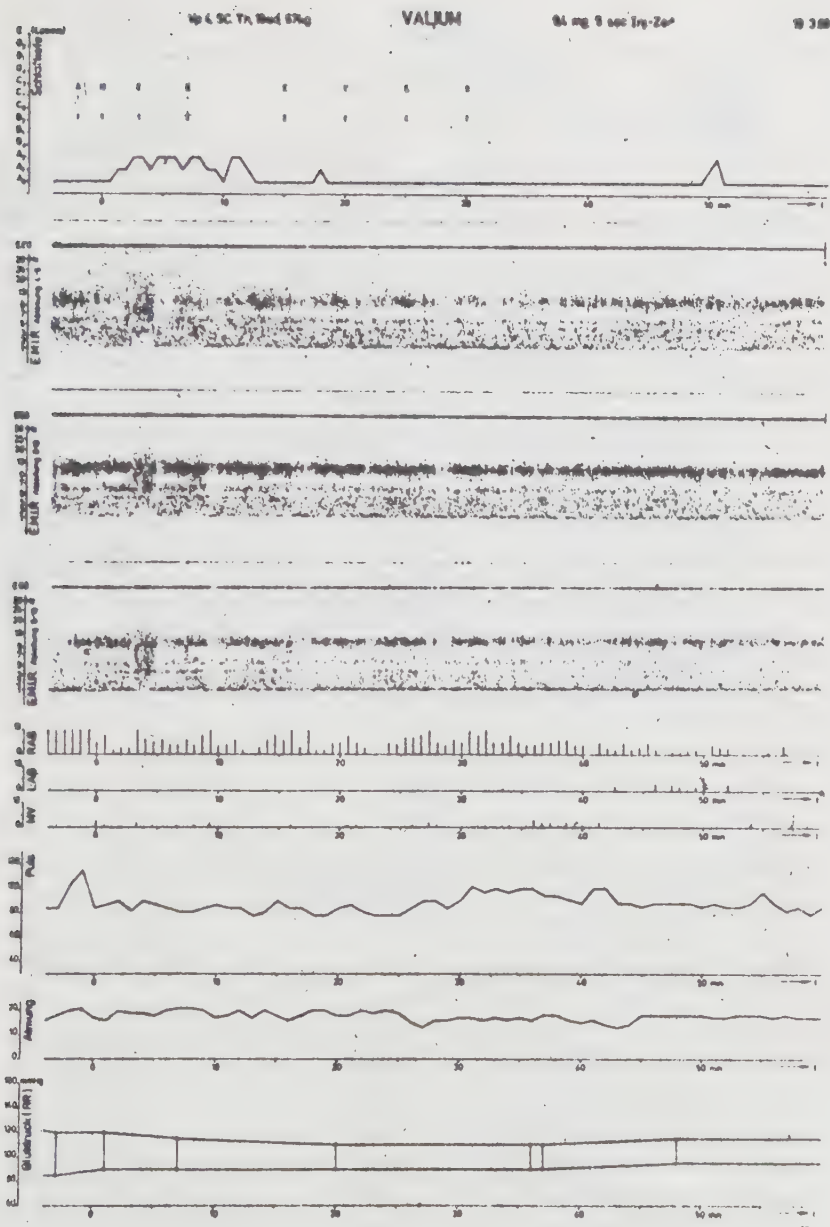


Abb. 64

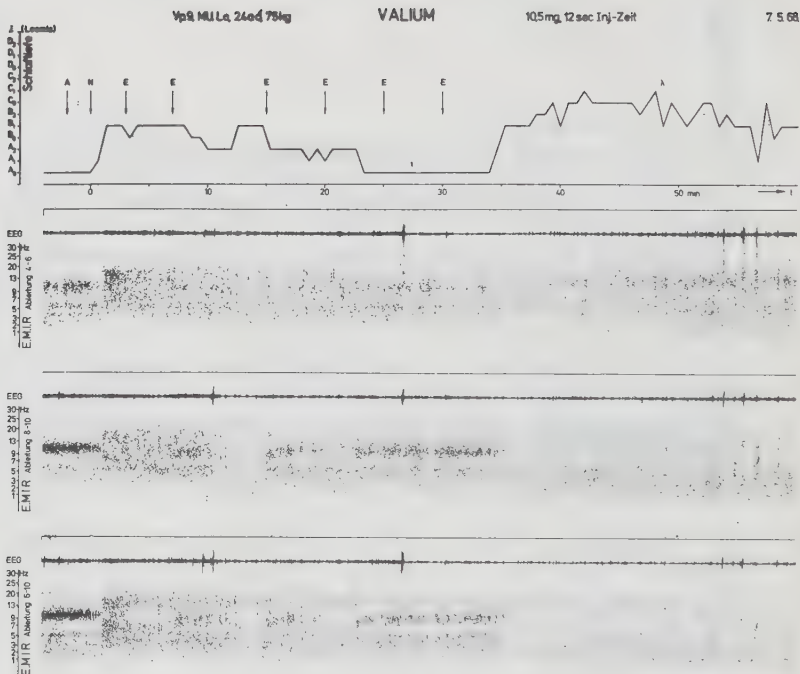


Abb. 65

Valium (10,5 mg)

7.8.68

Yp 9 Mu Lo 24a 8 75 kg

Schlafstiefe (visuell nach Loomis)

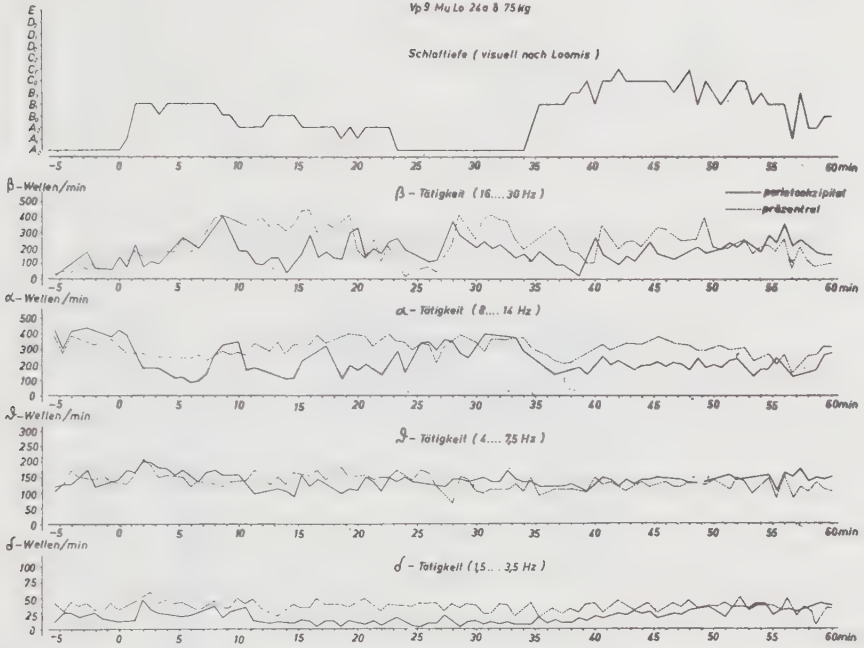


Abb. 66

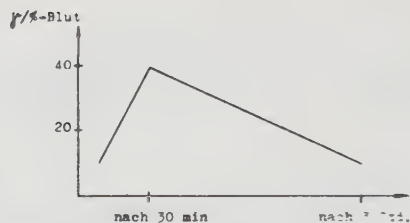


Abb. 68

Thiamin-Blutspiegel nach 50 mg Thiamin-Hydrochlorid (Yano, R.)

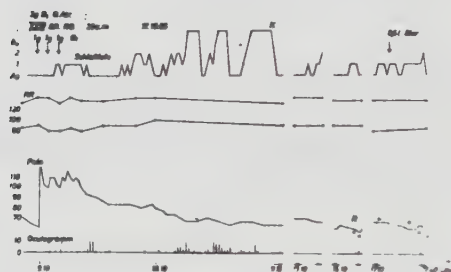


Abb. 69

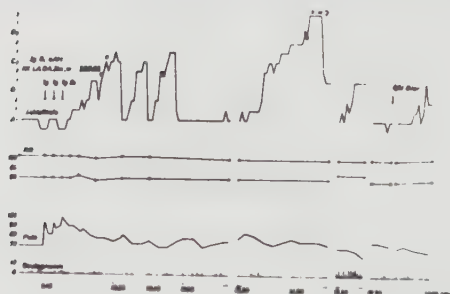


Abb. 70

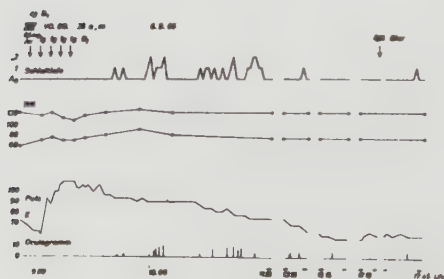


Abb. 71

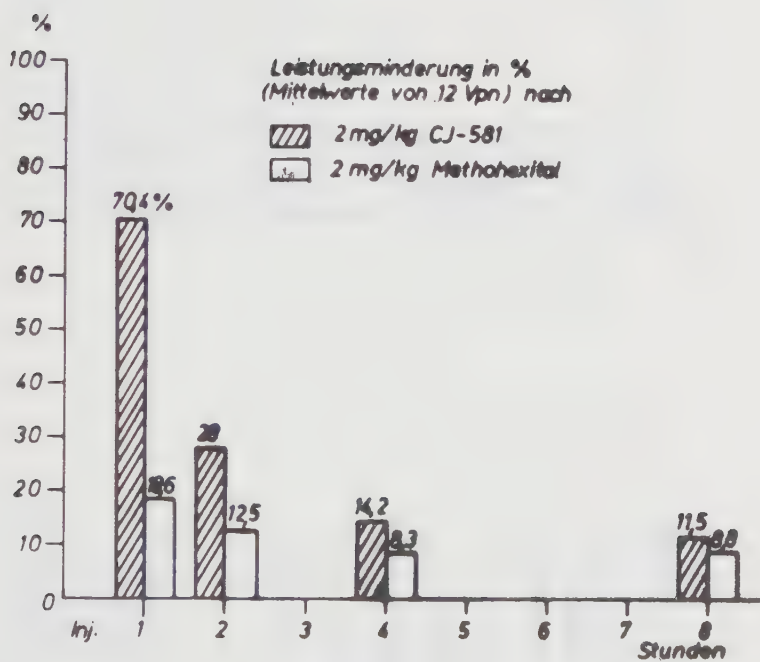


Abb. 72

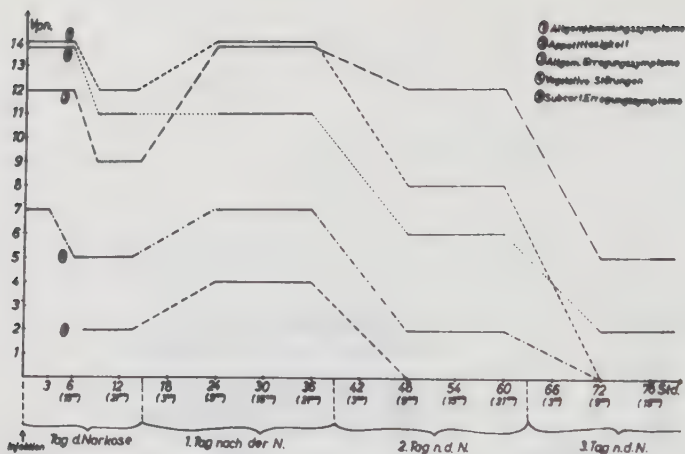


Abb. 73 Verlauf der Störungen des Nervensystems nach NLA (ohne Gruppe 3, siehe Tab. 5)

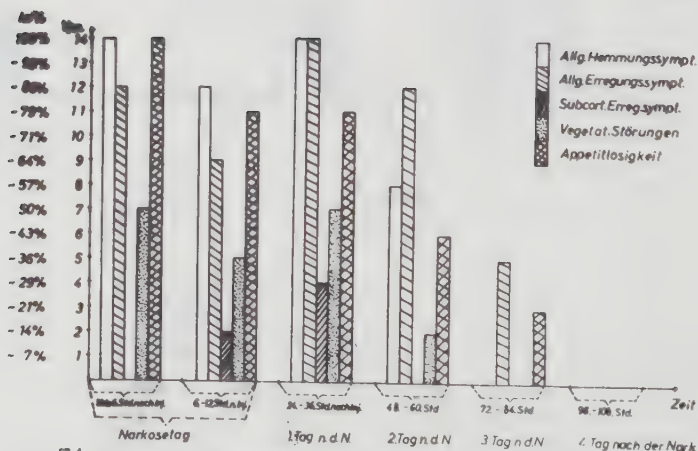


Abb. 74 Vergleich der Störungen des Nervensystems nach NLA (ohne Äkineton-Infus)

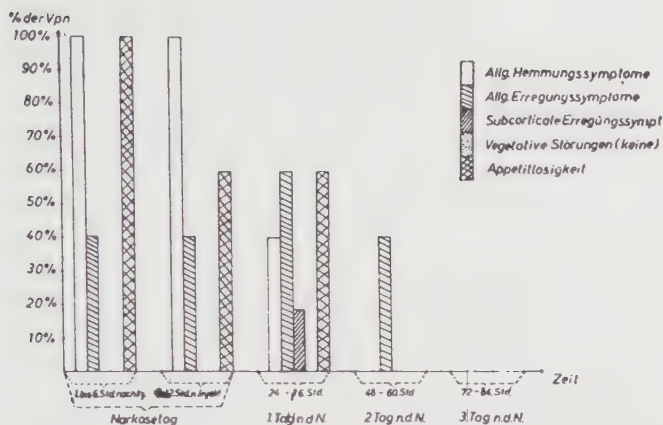


Abb. 75 Vergleich der Störungen des Nervensystems nach NLA (mit Akineton)

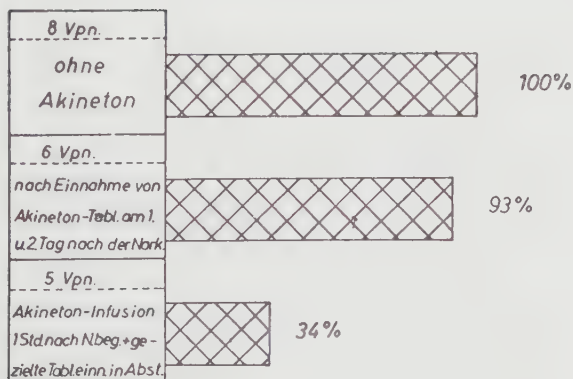


Abb. 76 Schematische Gegenüberstellung der Häufigkeit der Störungen des Nervensystems bei 19 Vpn.-geordnet in 3 Gruppen - nach 10ml Thalamonal i.v.

Herrn Prof. Dr.med. Fritz Holle danke ich für
die Übernahme des Koreferats.

Herrn Prof. Dr.med. A. Doenicke danke ich für die
Überlassung des Themas und seine aufgeschlossene
Diskussionsbereitschaft.

Herrn Prof. Dr.med. J. Kugler danke ich für die
Auswertung elektroenzephalographischer Kurven,
Frl. Laub für ihre freundliche Hilfsbereitschaft.

L E B E N S L A U F

Am 16. November 1948 wurde ich als Sohn des Oberstudiendirektors Georg Schmied und seiner Frau Elisabeth - geb. Schiller - in Arzberg/Oberfranken geboren.

Nach dem Umzug meiner Familie nach Neu-Ulm besuchte ich dreieinhalb Jahre die dortige Volksschule. Am 7. April 1959 wurde ich in den humanistischen Zweig des Humboldt-Gymnasiums Ulm aufgenommen, an dem ich am 7. Juni 1967 das Reifezeugnis erhielt.

Während meines Medizinstudiums an der Ludwig Maximilians-Universität München, das ich im Oktober 1967 begann, legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung am 14. Oktober 1968, die ärztliche Vorprüfung am 2. Juli 1970 und die ärztliche Prüfung am 20. Dezember 1973 ab.

Das erste Halbjahr der Medizinalassistentenzeit verbrachte ich auf der Abteilung für Unfallchirurgie, im Städtischen Krankenhaus Neuperlach, vom 1. September bis Ende Februar 1975 bin ich auf der Abteilung für Stoffwechsel und Endokrinologie des gleichen Hauses als Medizinalassistent tätig.

